N085

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe CUISSET

Né le 16 Octobre 1948 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

ETUDE CLINIQUE ET ELECTROMYOGRAPHIQUE D'UN NOUVEAU CURARISANT DE SYNTHESE DERIVE DE L'AZOBIS ARYLIMIDAZO (I-2a) PYRIDINIUM (AH / 8165)

Président de Thèse :
Monsieur le Professeur LAURENT.

UNIVERSITE DE PARIS VII

FACULTE DE MEDECINE XAVIER BICHAT

Année 1975

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Philippe CUISSET

Né le 16 Octobre 1948 à REIMS (Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 1975

ETUDE CLINIQUE ET ELECTROMYOGRAPHIQUE D'UN NOUVEAU CURARISANT DE SYNTHESE DERIVE DE L'AZOBIS ARYLIMIDAZO (I-2a) PYRIDINIUM (AH / 8165)

Président de Thèse :
Monsieur le Professeur LAURENT.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui lui seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses!

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

A Monsieur le Professeur LAURENT Daniel,

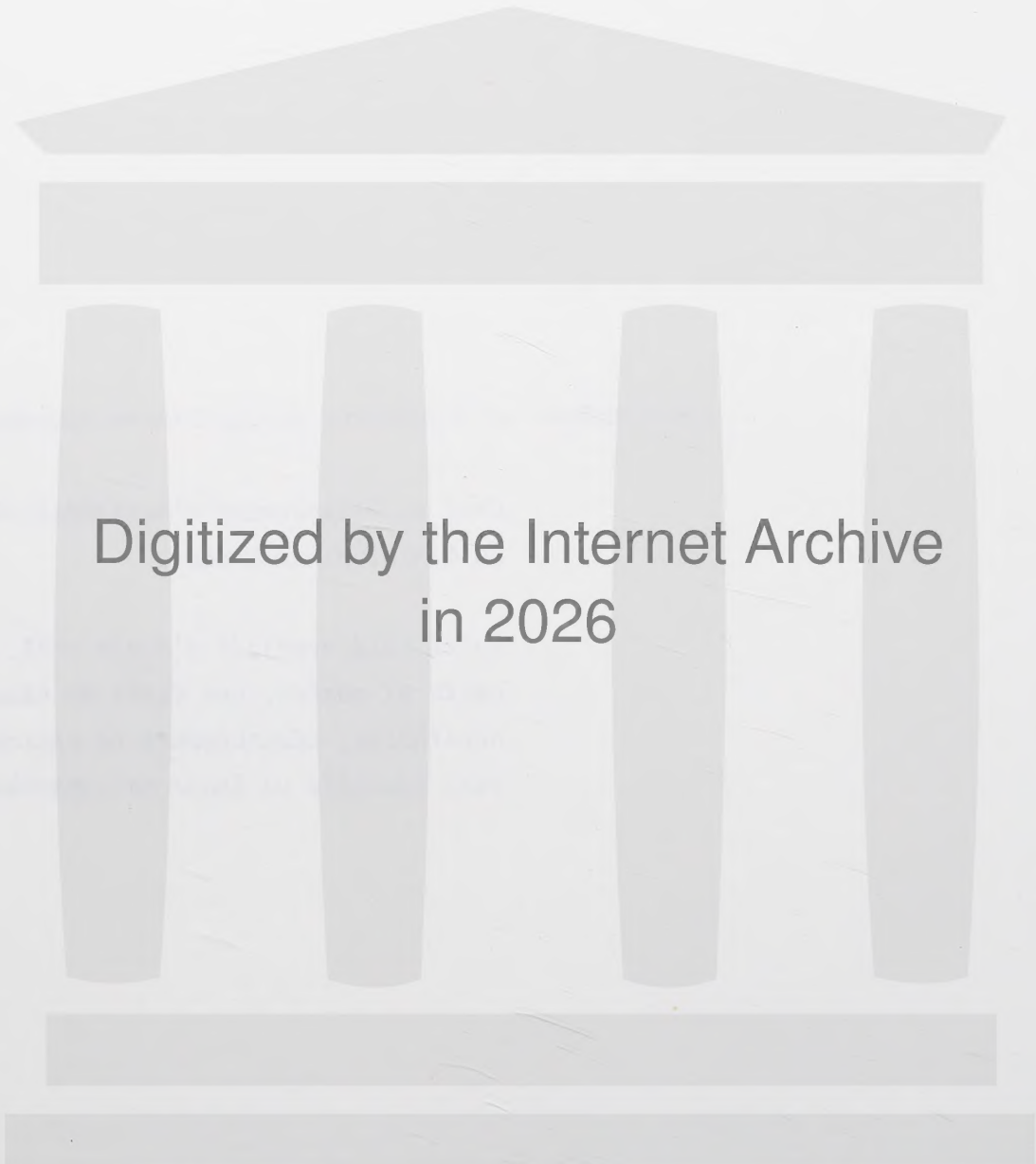
Chef de Service des
Explorations Fonctionnelles
au C.H.U. MONDOR,

qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider le jury de cette thèse,

A mon Maître le Professeur Agrégé Pierre HUGUENARD,

Chef du Département d'Anesthésie-Réanimation
du C.H.U. Henri Mondor,

Qu'il soit remercié d'avoir créé, contre vents et marées, une école de réanimation-anesthésie, clairvoyante et efficace, vers laquelle va toute ma sympathie,


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542727_0005

A Madame Geneviève LABORIT,

Assistante Chef de Travaux,

Qui m'a inspiré le sujet de cette thèse, qu'elle trouve ici le témoignage de ma reconnaissance pour sa sollicitude et sa grande humanité,

A Madame VERROUST,

Assistante Chef de Travaux,

Qu'elle soit remerciée pour le dévouement scientifique et la compréhension dont elle a fait preuve à mon égard,

A tous les membres du Département d'ANESTHESIE du C.H.U. Henri MONDOR, qui m'ont aidé à l'élaboration de ce travail, et en particulier à

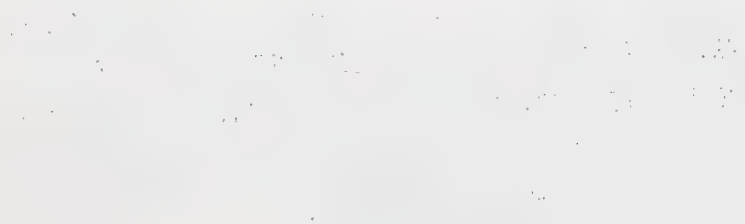
Melle. Josée GRAND, et à

l'équipe d'Annie SALVAT,

A toute ma Famille,

qui n'a cessé de m'encourager
par son soutien,

LA FACULTE DECIDE QUE LES OPINIONS EMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SERONT PRESENTEES DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND LEUR DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION,



ETUDE CLINIQUE ET ELECTROMYOGRAPHIQUE D'UN NOUVEAU CURARISANT DE SYNTHESE DERIVE DE L'AZOBIS ARYLIMIDAZO (I - 2a) PYRIDINIUM (A H / 8I65).

INTRODUCTION

Nous vous proposons dans ce travail de préciser, par une étude clinique et électromyographique, les principales caractéristiques de :

L'AZOBIS ARYLIMIDAZO (1 - 2a) PYRIDINIUM (AH/8I65).

Utilisé pour la première fois par SIMPSON et Coll. (I972) les connaissances expérimentales,cliniques et électromyographiques n'ont cessé de progresser par les travaux de BRITTAIN et TYERS (I972), ARORA et Coll. (I973) ; sans oublier I43 observations rapportées par DELIGNE, et I07 observations dans la thèse de G. GAYARD (I974).

De ces études, il ressort que l'AH/8I65 est un myorelaxant curarimimétique, non dépolarisant, maniable et puissant, sans action histaminogène ou ganglioplegique ; induisant un bloc neuromusculaire réversible par les anticholinestérasiques.

Nous vérifierons dans ce travail, la réalité de ces données et nous apporterons notre contribution par une étude électromyographique de l'AH/8I65 avec enregistrement simultané du diaphragme et d'un muscle périphérique.

50 Observations de curarisation par l'AH/8165 en association avec la neuroleptanalgésie complèteront notre étude.

***

S O M M A I R E

* *PHARMACOLOGIE DE L'AH/8165*

I. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

II. EXPERIMENTATION ANIMALE

A. Toxicité Aigue

B. Action Curarisante

C. Effets secondaires

D. Métabolisme

III. EXPERIMENTATION EN CLINIQUE HUMAINE

* *ETUDE ELECTROMYOGRAPHIQUE DE L'AH/8165*

I. DESCRIPTION DE LA MANIPULATION

A. Matériel et Méthode

B. Surveillance clinique

II. CHOIX DES MALADES

III. RESULTATS

A. Caractérisation de l'effet curarisant de l'AH/8165

B. Etude comparée sur les muscles périphériques et le diaphragme.

IV. SYNTHESE DE L'ETUDE ELECTROMYOGRAPHIQUE.

* *ETUDE CLINIQUE DE L'AH/8165*

I. LE MALADE, L'ANESTHESIE ET L'INTERVENTION

II. CRITERES DE SURVEILLANCE

III. ANALYSE COMPARATIVE DES RESULTATS

A. Caractérisation de l'effet curarisant de l'AH/8165

B. Effets secondaires

IV. SYNTHESE DES RESULTATS EN CLINIQUE HUMAINE.

* *CONCLUSION*

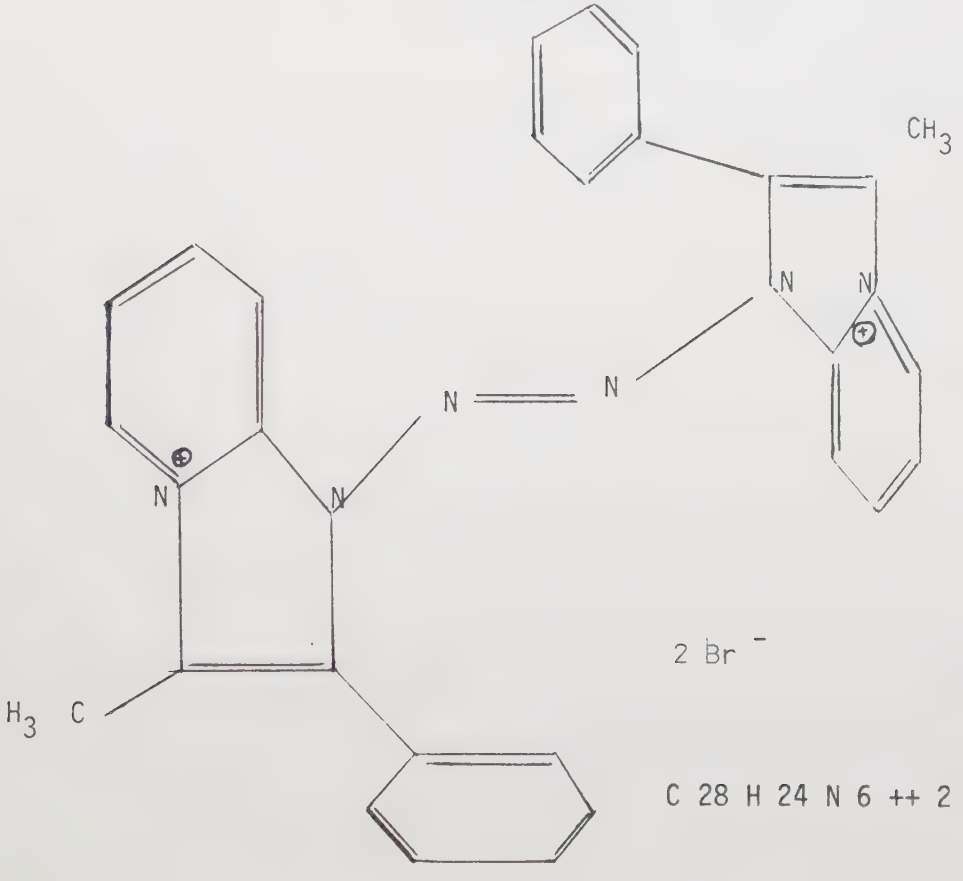
* *BIBLIOGRAPHIE.*

* *PHARMACOLOGIE DE L'AH/8165*

I. PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES

Formule :

Dibromure de 1-1' azo-bis-3-méthyl 2 -Phényl-1H-imidazo (1,2-a) pyridinium.



2 Br^-

C 28 H 24 N 6 ++ 2 Br^-

2 Fonctions ammonium quaternaires séparées par une distance de 7,48 A°

Présentation :

En ampoule de 5 ml. conservée à l'abri de la lumière, contenant :

. AH/8165 sous forme de dibromure.... 0,05 g
. Chlorure de Sodium..... 0,003 g
. Eau pour préparation injectable qsp.5 ml

C'est un liquide jaune citron, donnant avec le pentothal un précipité grumeleux, miscible avec l'atropine, le diazepam, le propanidide, la phénopéridine, le dropéridol, non irritant pour les veines.

II. EXPERIMENTATION ANIMALE

L'étude pharmacologique initiale est due à BOLGER, BRITTAIN et Coll. (1972), BRITTAIN et TYERS (1972), complétée par les travaux de BOUYARD, MESDJIAN et Coll.

C'est de leurs études que sont tirés les éléments qui suivent.

A. Toxicité aigue

. Chez l'animal non anesthésié, en respiration spontanée :

- DL 50 - 0,30 mg/kg/IV. chez la souris,
- DL 50 - 0,25 mg/kg/IV chez le lapin,

La mort étant consécutive à un arrêt respiratoire.

. Sous anesthésie et ventilation artificielle des doses de l'ordre de 5 mg/kg/IV peuvent, par contre, être administrées.

B. Action curarisante

L'AH/8165 se comporte comme un curarimimétique non dépolarisant à action très rapide et de brève durée, proportionnelle à la dose administrée :

. Effet curarisant maximal :

98 p. 100 à 99 p. 100 à 1 mn

. Décurarisation totale variant de 7 à 20 mn selon l'agent anesthésique associé.

EXEMPLES :

a). Pour le THIOPENTAL (Pentothal 40 mg/kg/IP)

- Effet curarisant maximal :

  98 p. 100 ± 0,4 à 1 mn

- Temps de décurarisation :

  10 mn

b). Pour le 4-HYDROXYBUTYRATE - Na (Gamma OHr 2g/kg/IP)

- Effet curarisant maximal :

  99 p.100 ± 0,7 à 1, 2, 3 mn

- Temps de décurarisation :

  12 mn

En perfusion endoveineuse, il entraine une curarisation progressive qui s'estompe très rapidement dès l'arrêt de l'AH/8165.

La répétition des doses fait apparaitre un effet cumulatif.

Cette activité curarisante est antagonisée par la néostigmine.

Les antibiotiques aminoglucidiques (type gentamycine), les anti-inflammatoires stéroidiens à fortes doses (type bétaméthasone), l'hypothyroidie (soit par thyroidectomie totale, soit provoquée par les antithyroidiens de synthèse) augmentent la durée de la curarisation induite par l'AH/8165.

C. Effets secondaires

. Sur le système respiratoire :

Dépression en relation avec l'action curarisante,

. Sur le système cardiovasculaire :

- + 0,25 à 1 mg/kg/IV : pas de modification
- + 1 mg/kg/IV : hypotension de brève durée (effet ganglioplégique)
- + 2 à 5 mg/kg/IV : augmentation du débit aortique ou carotidien (+ 15 p.100) en relation avec l'effet hypotenseur et vasodilateur périphérique.

Un effet dépresseur cardiovasculaire modéré est mis en évidence pour des posologies de 2 à 4 fois la dose curarisante.

. Sur le système nerveux autonome

- Effet ganglioplégique de brève durée pour des doses de 1 mg/kg

. Action histaminolibératrice

- Chez l'animal, il n'a pas été noté d'effet histaminogène, ni d'augmentation du taux sanguin d'histamine.

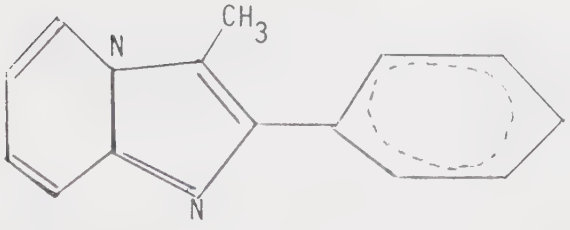
D. Métabolisme

. In Vitro

Réduction rapide, en anaérobie, par une azoréductase présente dans les microsomes hépatiques ;

Le produit final est le

3 METHYL- 2 PHENYL IMIDAZO (1,2a) PYRIDINE



. In Vivo

Elimination biliaire et urinaire sous forme d'un métabolite inactif.

Chez le chien et le rat, 70 p.100 sont éliminés dans les urines en 24 heures, comme le montre les études de marquage de l'AH/8165 au tritium.

. Possibilité de phénomènes d'induction enzymatique.

A la lumière de deux publications récentes, parues dans la Revue Anesthesiology de Mars 1975, nous pouvons préciser que :

1. *AH/8165 se comporterait in vitro chez l'animal comme un curare dépolarisant à faible concentration (1a 8 Ng/ml) et comme un curare non dépolarisant à des concentrations supérieures à 8 g/ml.*

2. *La réversibilité par la néostigmine du bloc induit par l'AH/8165 serait de 38 p.100 avant lavage.*

3. *Le site d'action du curare serait des récepteurs post-synaptiques.*

III. EXPERIMENTATION EN CLINIQUE HUMAINE

L'étude clinique initiale a été réalisée par SIMPSON et Coll. en 1972, sur les auteurs eux-mêmes et quatre sujets anesthésiés.

Puis, en 1973, 26 cas chirurgicaux rapportés par ARORA et Coll.

P. DELIGNE, M. BUNODIERE et Coll. en 1973 présentent 143 anesthésiés dont 18 avec enregistremert électromyographiques per opératoires.

En 1974 : 107 observations dans la thèse de G. GAYARD.

De ces travaux il ressort :

1. L'AH/8165 est un agent curarimimétique de type pachycurare non dépolarisant, entrainant un bloc neuro-musculaire, facilement gouvernable, en fonction de la dose initiale et des réinjections, parfaitement reversible par la prostigmine.

2. Il existe une discordance des effets observés entre l'animal et l'homme. Chez l'homme, effet curarisant rapide, mais de durée d'action prolongée :

. 57,5 ± 5,8 mn à la dose de 1 mg/kg pour ARORA,
. 75 mn en moyenne à la dose de 1 mg/kg pour DELIGNE (durée plus longue que celle des autres pachycurares)
. 47 mn à la dose de 1 mg/kg pour G. GAYARD.

L'intubation est facile, dans un délai de 1 mn.30 pour une dose de 1 mg/kg/IV d'AH/8165 (P.DELIGNE).

3. Bonne tolérance veineuse, pas d'effet histaminogène, ni retentissement cardiovasculaire notable.

4. Les études électromyographiques confirment les résultats obtenus en clinique humaine.

* *ETUDE ELECTROMYOGRAPHIQUE DE L'AH/8165*

L'utilisation des curares en clinique humaine n'est pas sans danger. L'enregistrement électromyographique pendant la curarisation permet :

. de surveiller l'installation du bloc neuromusculaire,
. d'en préciser les caractères,
. de surveiller le rétablissement de la transmission neuromusculaire dans sa quasi totalité.

En multipliant les capteurs, il est possible d'enregistrer simultanément l'activité de plusieurs muscles pendant la curarisation. Nous avons pu étudié l'effet de l'AH/8165 sur l'activité d'un muscle périphérique et le comparer à celui obtenu sur l'activité diaphragmatique.

Le diaphragme principal muscle inspiratoire a une activité électrique qui se reproduit spontanément de façon rythmique. On peut donc la recueillir sans artifice. Les autres muscles striés squelettiques, n'ont pas ce type d'activité ; il est donc nécessaire d'utiliser une stimulation nerveuse pour étudier leur fonctionnement sous curarisation : il s'agit dans ce cas d'une stimulo-détection.

I. DESCRIPTION DE LA MANIPULATION

A. Matériel et méthode

Nous avons utilisé un électromyographe DISA à 2 canaux, type 14 A 21 possédant un tube cathodique à mémoire, permettant la visualisation des signaux. Ceux-ci pouvaient être alors photographiés par un appareil polaroid.

L'activité électrique du diaphragme était recueilli sur un des canaux. L'autre canal servait à l'enregistrement de la réponse électromyographique de l'activité d'un muscle périphérique lors des stimulations tétanisantes de son nerf moteur.

Méthode

1. L'activité électrique du diaphragme a été enregistrée selon la technique de DELHEZ et Collaborateurs.

Un cathétérisme oesophagien, au moyen d'une sonde électrode, permet l'exploration des piliers du diaphragme. L'électrode de surface ainsi placée permet d'enregistrer une électromyographie globale, dont l'intérêt est incontestable pour fixer le début, la durée et la fin d'une contraction diaphragmatique.

Contrairement au sujet conscient, la mise en place est difficile chez le sujet anesthésié ; nous avons donc placé l'électrode d'enregistrement diaphragmatique à l'intérieur d'une sonde gastrique ; pour en faciliter la descente dans l'oesophage. Mais l'enregistrement d'une activité diaphragmatique convenable reste très difficile ; le moindre déplacement de l'électrode modifiant le tracé...

2. Le fonctionnement des muscles périphériques a été étudié en testant la transmission neuromusculaire selon la méthode de J.E. DESMEDT.

La méthode consiste à effectuer des stimulations répétitives à des fréquences de 3 Hertz et 30 Hertz ; et à mesurer l'amplitude des réponses électromyographiques.

En l'absence de bloc neuromusculaire l'amplitude des réponses est constante.

En cas de bloc neuromusculaire on constate que :

. L'amplitude moyenne des réponses est d'autant plus faible que le bloc est plus marqué,

. qu'à l'intérieur d'un même train de stimulation, l'amplitude des différents potentiels s'en va en décroissant. La décroissance est fonction de l'importance de la curarisation et le rapport entre l'amplitude de 4ème potentiel en est un reflet fidèle.

Nous avons employé des stimulations tératives à 3 Hz ou 30 Hz par train de 1,2 seconde, par chocs supra maximaux ; Durée 1m.sec.

La stimulation nerveuse périphérique par l'intermédiaire d'électrode de stimulation de surface au niveau :

. du sciatique poplité externe dans la région du col du péroné,

. ou du nerf cubital en regard de la gouttière épitrochléo-olécranienne.

2. Enregistrement de la réponse musculaire par des électrodes de surface :

. au niveau du jambier antérieur,
. au niveau de l'aminence hypothénar.

Critique de la méthode

La sensibilité, la fiabilité, la fidélité de la méthode ne dépendent pas de l'appareillage dont la qualité est excellente.

Nous avons noté deux possibilités d'erreur dans l'interprétation des résultats.

1. Le déplacement des électrodes d'enregistrement de surface,

2. La modification de la composition de l'espace électrode-tégument ; la sueur améliorant les traces, le desséchement en diminuant la qualité, on conçoit qu'une expérience d'une durée de 3 heures soit d'interprétation délicate. C'est pour ces raisons que nous avons comparé l'amplitude du 4ème potentiel sur celle du 1er potentiel, plutôt que d'étudier les différents potentiels de façon individuelle.

B. Surveillance clinique

Parallèlement à l'étude électromyographique, nous avons surveillé plusieurs paramètres.

1. Enregistrement de la respiration

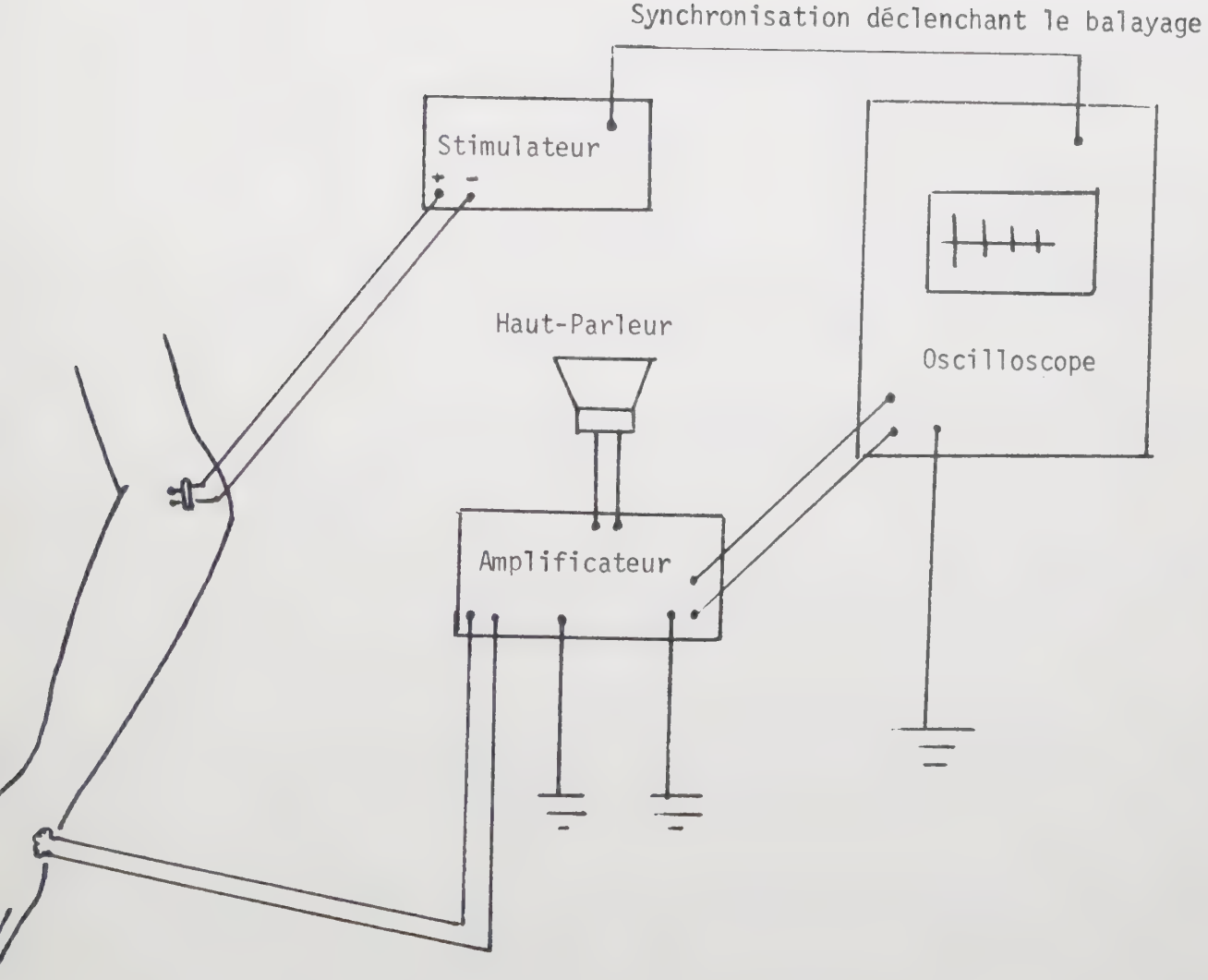
. Spirométrie : spirométrie de WRIGHT permettant à tout moment de mesurer les volumes expiratoires.

. Dans 2 cas, nous avons pu obtenir une courbe de variation d'impédance thoracique sur un scope ROCHE BIO ELECTRONIQUE. Il semble exister une relation étroite entre les variations d'impédance thoracique, et l'activité diaphragmatique recueillie sur les enregistrements électromyographiques.

2. Surveillance cardiovasculaire

La pression artérielle est mesurée par un brassard relié à une colonne de mercure graduée ; seule est notée la maximale. Un enregistrement électrocardiographique a été réalisé dans la majorité des cas.

Le pouls et la pression artérielle sont pris 2 ou 3 minutes après l'injection de l'AH/8165 puis toutes les 5 minutes.



MONTAGE DE LA STIMULATION DU Na CUBITAL

3. Pour chaque cas, la présence ou non de manifestations cliniques particulières a été notée.

II. CHOIX DES MALADES

Nous avons choisi 8 patients anesthésiés (emploi habituel des curares), 4 femmes et 4 hommes, en période immédiatement post-opératoire et encore intubés.

L'expérimentation s'est faite en salle de réveil, salle disposant de tout le matériel de surveillance et de réanimation souhaitable (notamment des respirateurs SF4).

Un seul de nos malades avait reçu auparavant un curare, ce qui nous fait vérifier les phénomènes d'accumulation faussant les résultats.

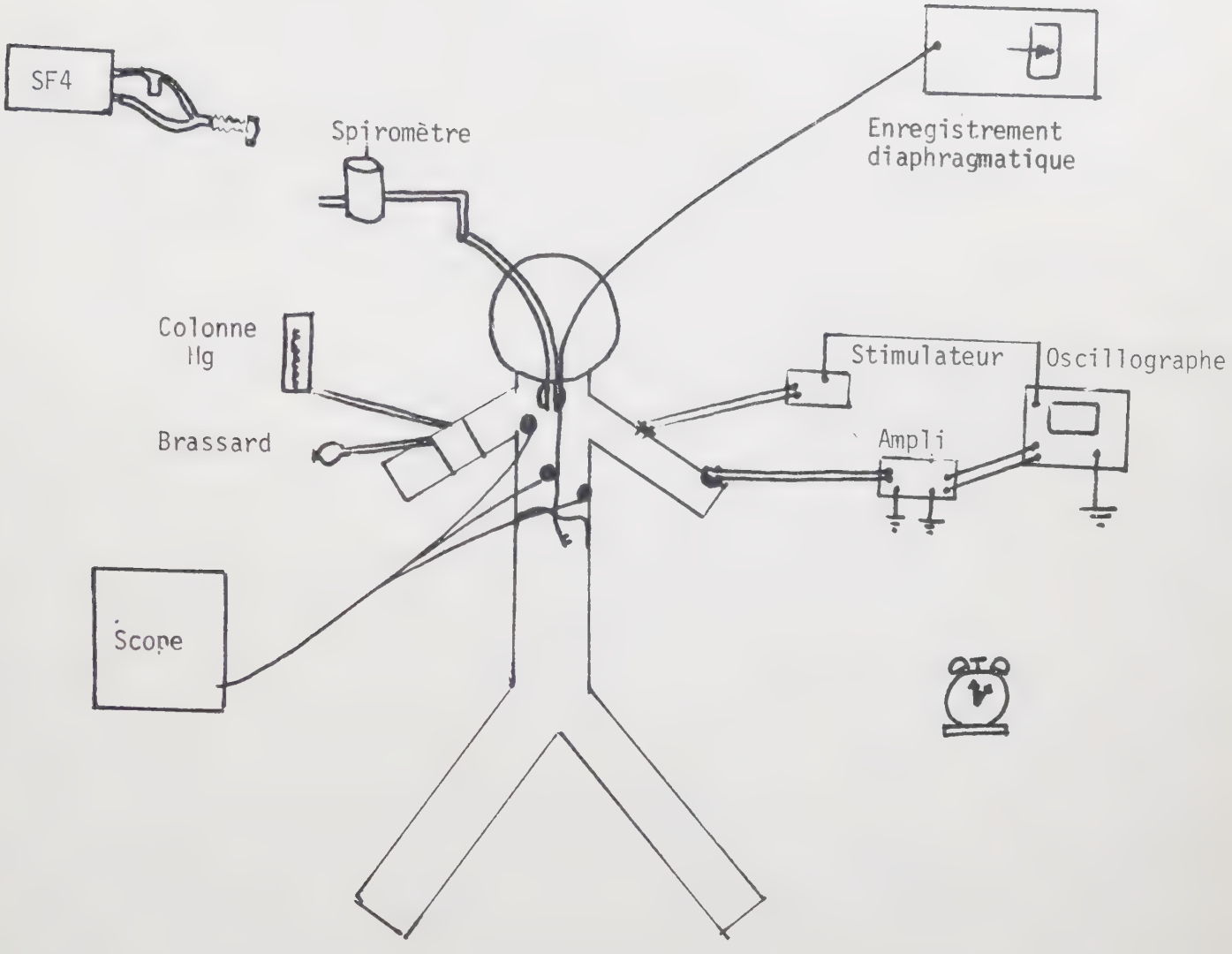
Le type d'anesthésie reçu par ces malades est d'usage courant : la neuroleptanalgésie.

L'âge des patients se situait entre 21 et 63 ans. Tous les patients respiraient spontanément, afin de déterminer les variations de la ventilation.

Enfin, la préparation de la manipulation étant souvent longue, nous avons été obligés de potentialiser l'effet résiduel de la Neuroleptanalgésie par une injection intraveineuse de Diazépam.

III. RESULTATS

Dans un premier temps de notre expérimentation, nous avons vérifié à l'aide d'enregistrements au niveau du jambier antérieur, après stimulation du sciatique poplité externe, les principales caractéristiques du bloc neuromusculaire induit par l'AH/8165.



ENREGISTREMENT SIMULTANE DE L'ACTIVITE
D'UN MUSCLE PERIPHERIQUE ET DU DIAPHRAGME EN SALLE
DE REVEIL.

Dans un deuxième temps, nous avons essayé de préciser l'action de l'AH/8165 sur les muscles de l'éminence hypothénar par rapport à l'activité diaphragmatique (5 observations résument cette étude).

A. Caractérisation de l'effet curarisant de l'AH/8165

OBSERVATION N° 1

B... Emeric, Homme de 21 ans, 55 kg.
Antécédent : RAA à l'âge de 4 ans sans atteinte cardiaque.
Intervention : Biopsie L1 - L2 pour spondylodiscite.
Anesthésie :

- Chlorprotixène.... 0,030
- Dextromoramide.... 0,010
- Hydroxydione..... 0,500
- Diazepam..... 0,015
- Pancuronium..... 0,004 (2 H. 15 avant le début de l'expérience).

Modalités expérimentales

. Stimulation du sciatique poplité externe au niveau du col du péroné,

. Enregistrement au niveau du jambier antérieur,

. Diazépam : 10 mg. (15 mn. avant le début de la manipulation)

. AH/8165 : 27 mg soit 0,5 mg/kg.

Résultats

1. Etude Electromyographique

Le tableau ci-après montre les différents potentiels d'action musculaire après stimulation itérative à 3 ou 30 Hz/sec.

Temps en minute/inject. AH/8I65	Amplitude Ier Potentiel en mn.	Amplitude 2ème Pot. en mn.	Amplitude 3ème Pot. en mn.	Amplitude 4ème Pot. en mn.	OBSERVATIONS CLINIQUES
- IO	3I	3I	3I	3I	Diazépam IO mg.
0	28	28	28	30	
+ 1	0	0	0	0	Paralysie flasque non précédée de fasciculations.
+ 2	0	0	0	0	Mise sous SF4 V GL f I4
+ 27	0	0	0	0	
+ 30	15	13	7	3	Fasciculation au niveau du thorax
+ 33	27	22	3	3	RAD
+ 42	I8	11	9	8	
+ 45	Stimulation tétanique à 30 Hg par chocs supramix. Ampli Ier potentiel 43 mm 4ème. " 35 mm				Ouverture des yeux.

2. Au niveau de la ventilation

Temps en mn.	V_T ml	f.	Observations
0	800	I6	
+ 2	200-250		SF4 Vgl I4
+ 37	400	8	RAD
+ 42	300	I4	
+ 47	360	I5	
+ 52	450	22	
+ I07	620	I4	Extubation

Assistance ventilatoire : 40 mn.

3. Sur le plan cardio-circulatoire

Pas de modification significative du pouls et de la pression artérielle.

Valeurs extrêmes :

. PA..... 130 mmHg à 140 mmHg
. POULS.. 100 /mn à 120/mn

4. Aucun autre effet clinique n'a été remarqué

Le ionogramme sanguin pratiqué en fin d'expérience ne présente aucune particularité.

OBSERVATION N° 2

M... Jacques, Homme de 36 ans, 65 kg.

. Antécédents :

- A.V.P. en 1972 = TC + PC Fracture machoire, Malaire, orbite gauche.

. Intervention :

- Blocage machoire + Greffe

. Anesthésie :

- Chlorprotixène... 0,030
- Dextromoramide... 0,010
  Diazépam..... 0,020

Modalités expérimentales

. Stimulation du sciatique poplité externe au niveau du col du péroné,

. Enregistrement de la contraction du jambier antérieur,

. Diazepam : 10 mg (10 mn avant le début de la manipulation,

. AH/8165 : 35 mg, soit 0,54 mg/kg.

. A T = + 30 mn —— 1/2 mg. atropine + 1/2 mg. prostigmine.

Résultats

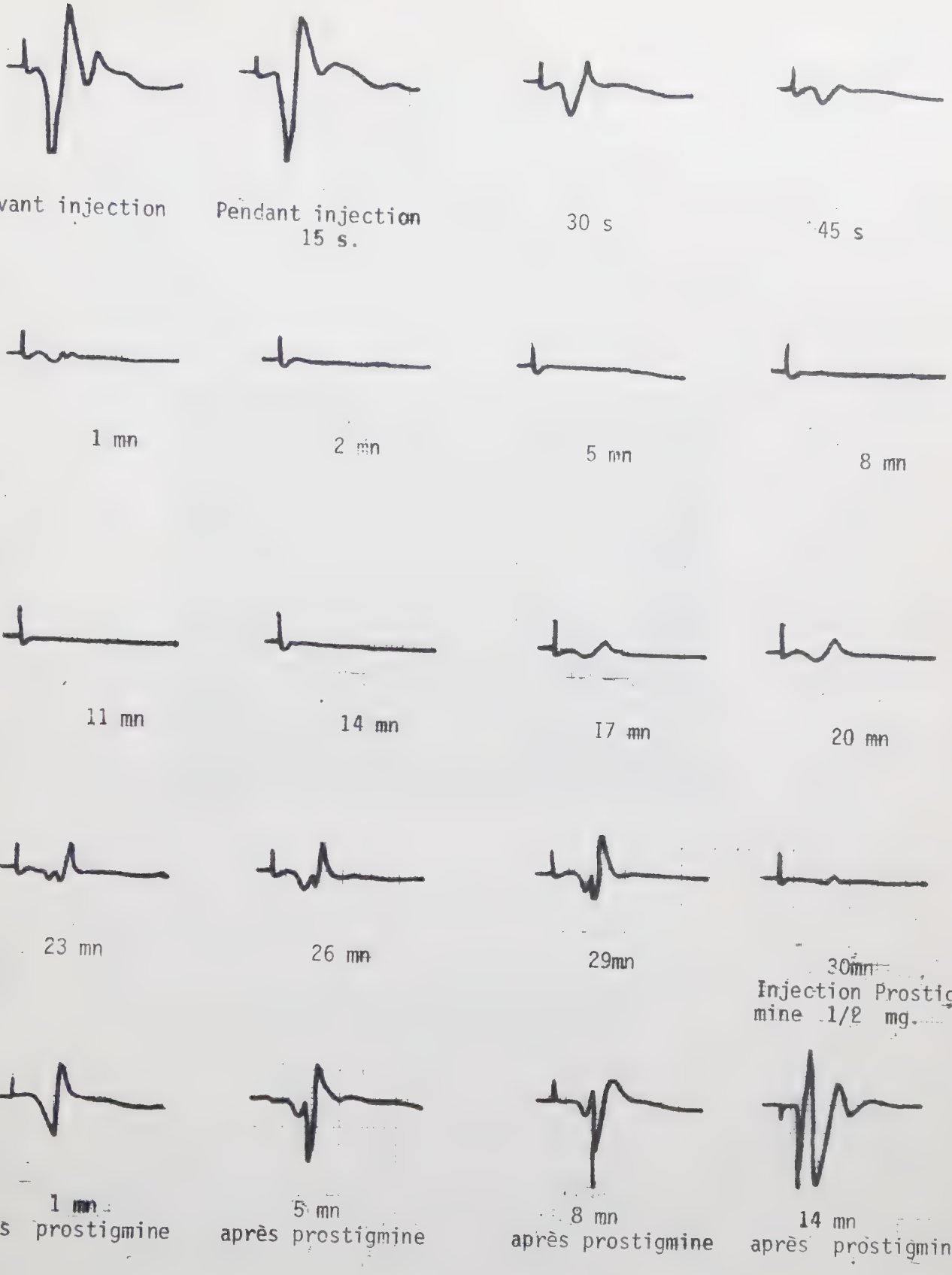
1. Etude Electromyographique

Nous avons reproduit sur le schéma ci-après, le premier potentiel de chaque train de stimulation itérative à 3 Hz par chocs supramaximaux.

Plusieurs stimulations tétaniques à 30 Hz par train de 1,2 ms, par chocs supramaximaux, ont été réalisés en fin d'expérience (voir photos).

REMARQUE

La modification du tracé de début et de fin d'expérience est due à un changement de place de l'électrode d'enregistrement musculaire..

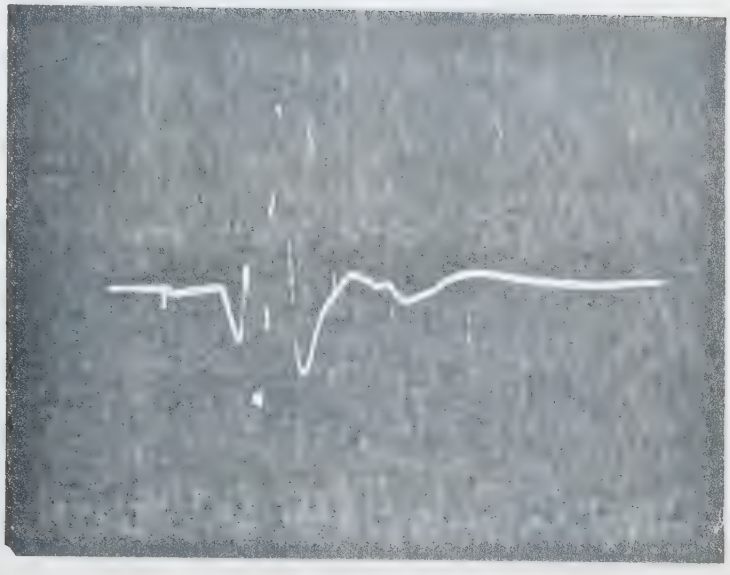


ENREGISTREMENT AU NIVEAU DU JAMBIER ANTERIEUR

M... Jacques

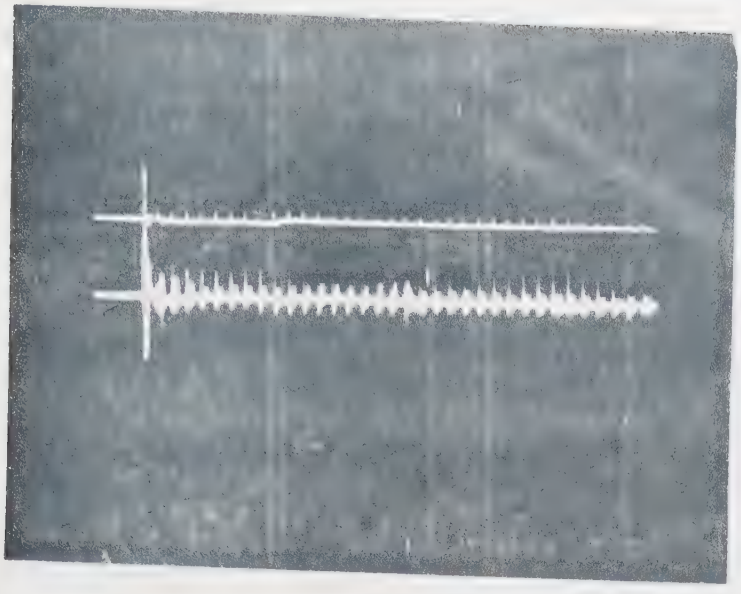
STIMULATION ITERATIVE 3 Hg par choc supramaximal

1er POTENTIEL



M... Jacques

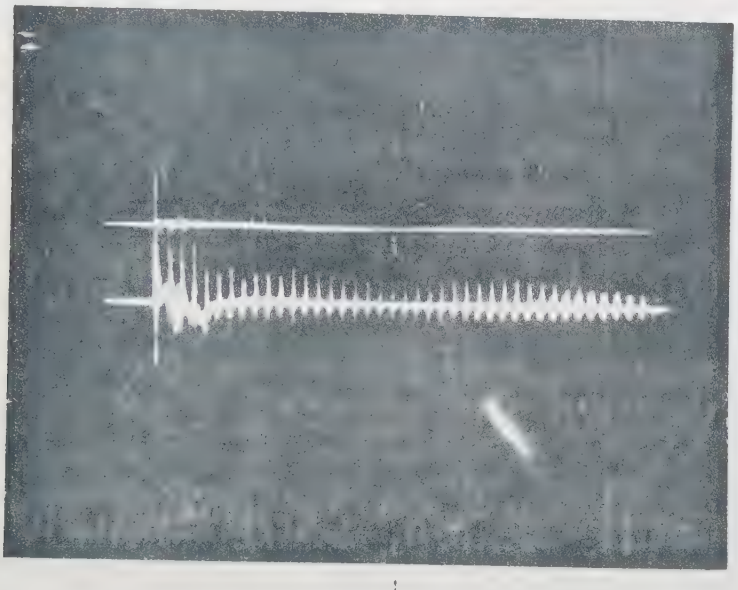
CONTRACTION DU JAMBIER ANTERIEUR
I5 mn. APRES PROSTIGMINE.



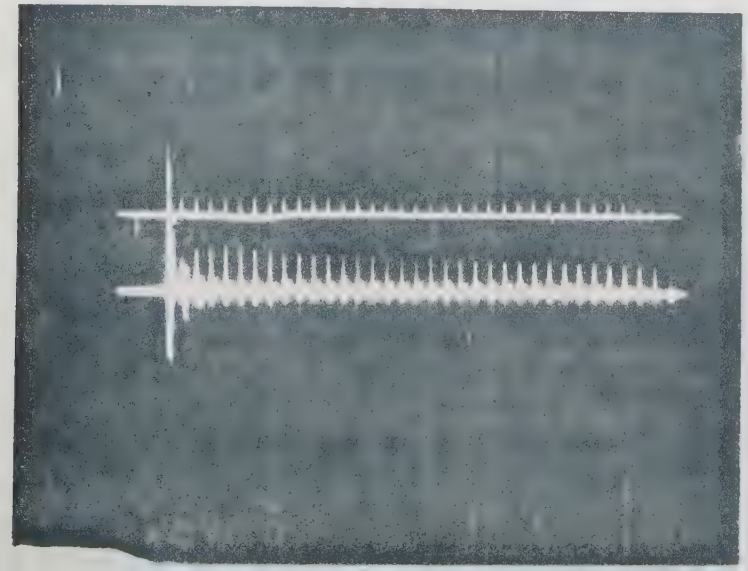
M... Jacques

STIMULATION A 30 Hz du SPE.

1 mn. après prostigmine.



7 mn après Prostigmine



30 mn après prostigmine.

2. Au niveau de la ventilation

Temps en mn.	V_T ml	f	Observations
0	650	I4	
+ 1	500		
+ 4			SF4 g16 V I0 l.
+ 26	0		Mut. du cou
+ 30	380	13	←1/2 mg.Prost.
+ 32	400	I6	
+ 40	470	I7	Mouvement tête
+ 45	500		
+ 60			Extubation.

Assistance ventilatoire 30 mn
Extubation à T + 60 mn

3. Sur le plan cardiovasculaire

Hypotension durant les 5 mn suivant l'injection d'AH/8165 (I00 mmHg à 80 mmHg) puis retour aux valeurs précédentes.

Aucune modification du pouls n'a été observée.

OBSERVATION N° 3

L. Juliette, Femme de 63 ans. 60 kg

Antécédents : HTA à 190

Intervention : Greffe sur Neo.maxillaire

Anesthésie : Péthidine.... 0,100
Diéthazine... 0,250
Hydroxydione. 0,500
Diazepam..... 0,010

Modalités expérimentales :

. Stimulation du sciatique poplité externe au niveau du col du péroné,

. Enregistrement de la contraction du jambier antérieur

. Diazépam : 10 mg (12 mn avant l'injection du curare)

. AH/8165 : 30 mg soit 0,5 mg/kg

. AT = + 25 mn ——— 1/2 mg atropine + 1/2 mg.prostigmine.

Résultats :

1. Sur le plan Electromyographique

Après injection du curare AH/8165, la diminution progressive de l'amplitude de la réponse électrique a été notée à

T = + 1 mn, pour être totale à T = + 1 mn 30 s.

à T = + 23 mn : réapparition de l'amplitude de la réponse électrique (4 mm) alors qu'il n'existait aucune réponse clinique ;

On note aussi une fatigabilité musculaire considérable aux stimulations itératives.

à T = + 25 mn : —— 1/2 mg Atropine + 1/2 mg Prostigmine
augmentation progressive de la réponse électrique.

3 mn	après	injection	de prostigmine,	amplitude	= 7 mm
5 mn	"	"	"	"	= 19 mm
9 mn	"	"	"	"	= 21 mm
12 mn	"	"	"	"	= 28 mm
15 mn	"	"	"	"	= 32 mm
18 mn	"	"	"	"	= 42 mm
23 mn	"	"	"	"	= 50 mm

2. Au niveau de la ventilation

L'assistance ventilatoire par un SF4 a été nécessaire pendant 48 mn ; la reprise d'une ventilation spontanée efficace n'ayant commencé que 20 mn après l'injection de Prostigmine.

3. Aucune modification sensible de l'état cardio-circulatoire.

Ces trois observations montrent que le curare AH/8165 à la dose de 0,5 mg/kg :

1. Induit un bloc neuro-musculaire dont la traduction électromyographique est une diminution progressive et considérable de l'amplitude de la réponse électrique, entrainant sur le plan clinique une paralysie flasque non précédée de fasciculation.

2. Sa latence d'action est courte : environ 1 mn. Le temps d'interruption complète de la transmission neuro-musculaire est supérieur ou égal à 30 mn.

3. Après injection de prostigmine à la dose de 0,5 mg, précédée d'une injection d'atropine 0,5 mg IVS, on note une augmentation progressive et considérable de la réponse électrique débutant

1 à 2 mn après l'injection de prostigmine.

4. L'assistance ventilatoire a été nécessaire dans les 3 cas pour des périodes variant de 30 mn à 60 mn. Mais une injection de prostigmine raccourcit ce temps d'assistance.

5. Dans l'observation numéro 1, on constate la présence d'une "recurarisation" à + 42 mn, comme le témoignent les enregistrements électromyographiques et la spirométrie.

Il faut faire intervenir dans cette observation, le rôle de la curarisation préalable par le pancuronium et la potentialisation des effets par le diazépam.

B. Etude comparée sur les muscles périphériques et le diaphragme.

OBSERVATION N° 4

O... Djafar, Homme de 57 ans, 60 kg.

Antécédent : RAS

Intervention : Biopsie costale pour histiocytose X

Anesthésie :

. Péthidine..... 0,140
. Diéthazine..... 0,350
. Hydroxydione... 0,500
. Diazepam..... 0,010

Modalités expérimentales :

. Stimulation du Nerf Cubital au niveau de la gouttière épitrochléo-olécranienne,

. Enregistrement au niveau des muscles de l'éminence hypothenar,

. Enregistrement de l'activité diaphragmatique,
. Diazepam 0,010 (à T = - 5 mn),
. AH/8165 : 30 mg soit 0,5 mg/kg.

Résultats

1. Etude électromyographique

a. Au niveau des muscles de l'éminence hypothénar :

Le schéma n° 1 résume la réponse électrique obtenue lors des stimulations itératives à 3 Hz, par train de 1,2 sec. par chocs supramiximaux.

En ordonnée, nous avons réprésenté le rapport entre l'amplitude du 4ème potentiel et l'amplitude du 1er potentiel, qui donne une idée fidèle du degré de curarisation ou de décurarisation.

En abcisse, le temps en minutes.

Les stimulations tétaniques à 30 Hz ont confirmé une importante fatigabilité musculaire, malgré la présence de mouvements spontanés et de déglutition, qui nous ont amenés à arrêter l'expérience.

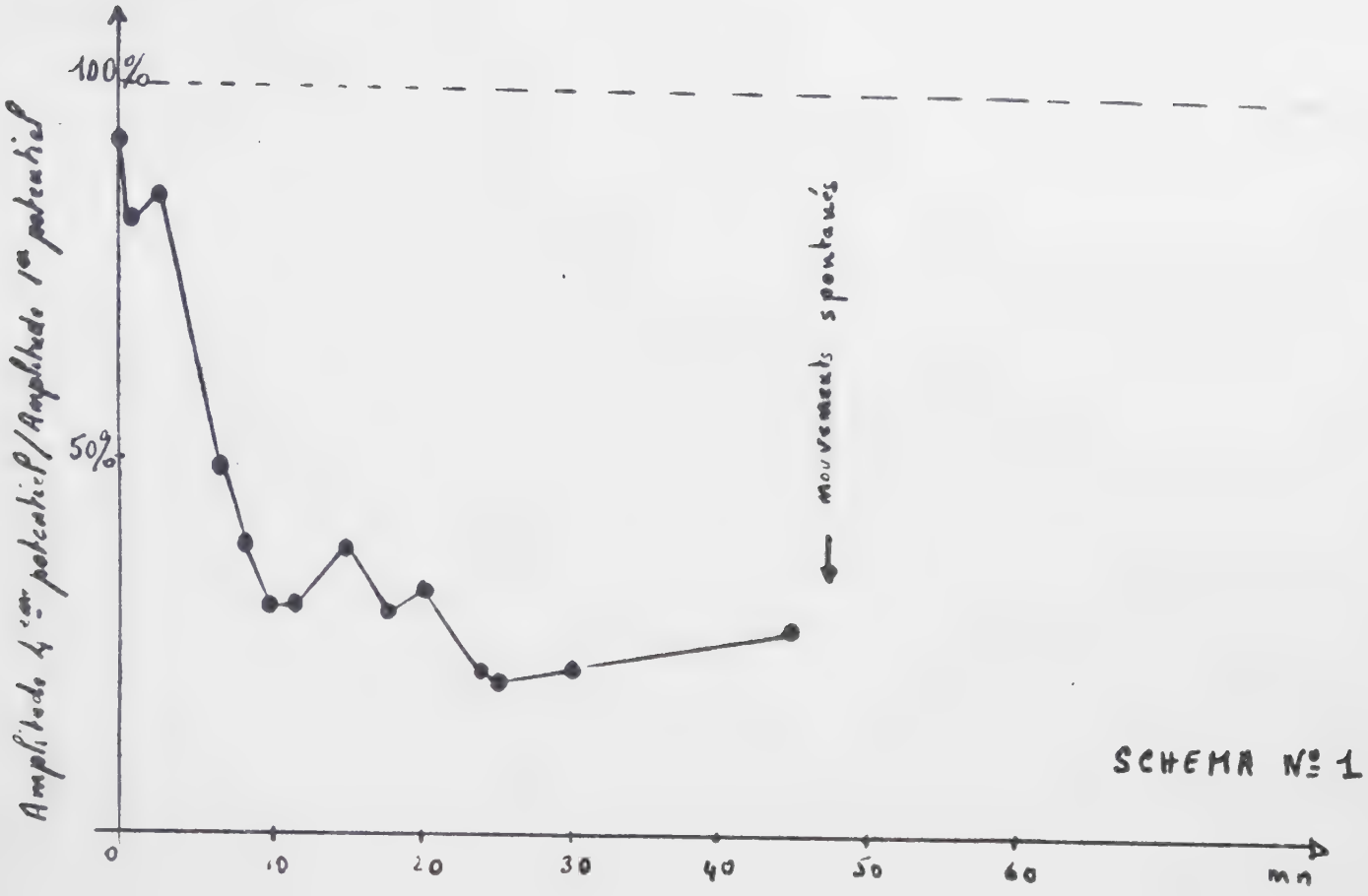
b. Activité diaphragmatique
Silence diaphragmatique à T = + 45 sec.
Reprise de l'activité disphragmatique à T = + 25 mn.

2. Au niveau de la Ventilation

. Assistance ventilatoire = 23 mn
. Le schéma n° 2 reproduit les variations du volume courant en fonction du temps.

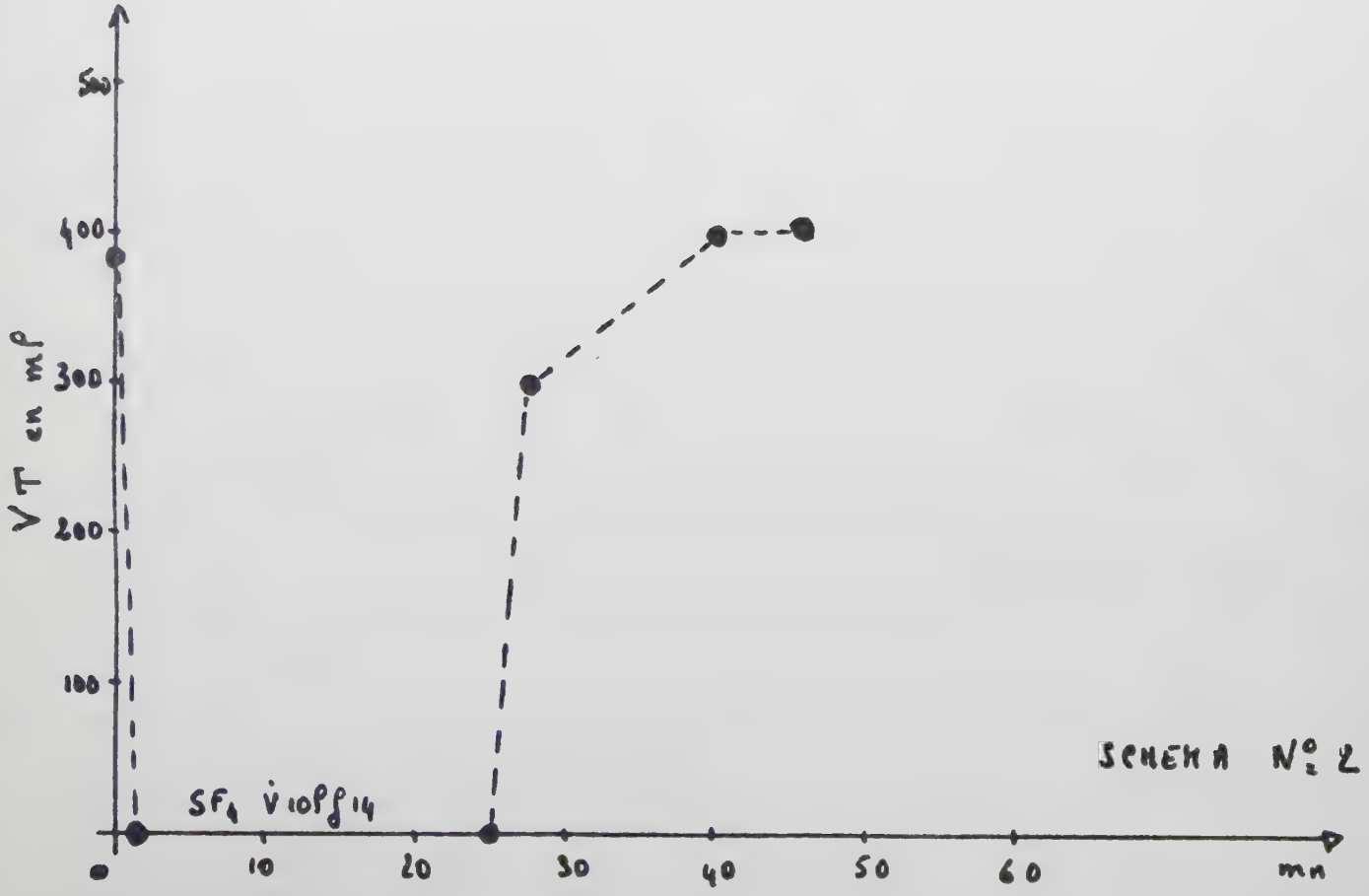
3. Sur le plan cardiovasculaire

. Pas de modification de la pression artérielle, ni de la fréquence cardiaque :



SCHEMA N° 1

O... Djafar. Stimulation auditive à 3 Hz.



SCHEMA N° 2

TA = 150 mmHg
POULS = 70 /mn pendant les 20 mn qui suivent l'injection.

4. Aucun autre effet clinique

OBSERVATION N° 5

B... Robert, Homme de 26 ans, 65 kg

Antécédent : Néant
Intervention : Arthrite septique du genou
Anesthésie :

- Destromoramide..... 0,012
- Chlorprotixène..... 0,036
- Diazepam..... 0,010

Modalités expérimentales :

. Stimulation du Nerf cubital au niveau de la gouttière épitrochléo-olécranienne,

. Enregistrement au niveau de l'éminence hypothénar

. Activité diaphragmatique enregistrée par une sonde oesophagienne,

. Diazepam 10 mg à T = - 10 mn

. AH/8165 : 32 mg, soit 0,5 mg/kg.

Résultats :

1. Etude Electromyographique

a). Réponse électrique au niveau de l'éminence hypothénar.

. Stimulation itérative à 3 Hz (schéma n° 1)

. Stimulation tétanisante à 30 Hz (voir photo ci-jointe),

* à 55 mn récupération à 90 p.100, mais lors des stimulations à 30 Hz on note la persistance d'une fatigabilité musculaire résiduelle, alors que le malade exécute tous les ordres cliniques.

b. Activité diaphragmatique

Silence diaphragmatique à T = .+ 1 mn.
La reprise de l'activité diaphragmatique a été décelée à :

T = + 7 mn Fréquence = 5 /mn
T = + 10 mn Fréquence = 8 /mn
T = + 15 mn Fréquence = 10 /mn

Le malade récupère alors une ventilation satisfaisante.

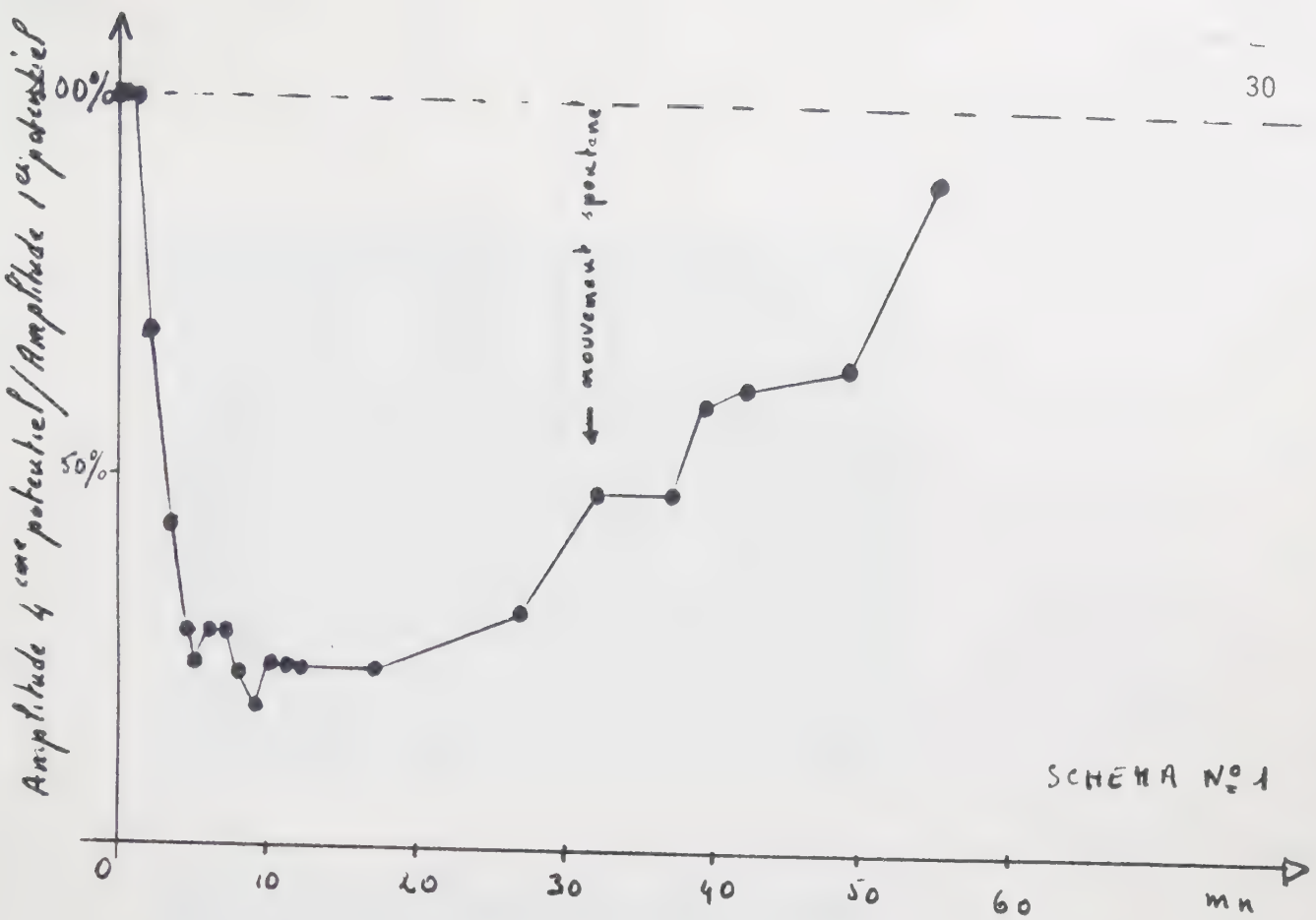
2. Au niveau de la ventilation

Assistance ventilatoire = 13 mn

3. Pas d'effet cardiocirculatoire notable.

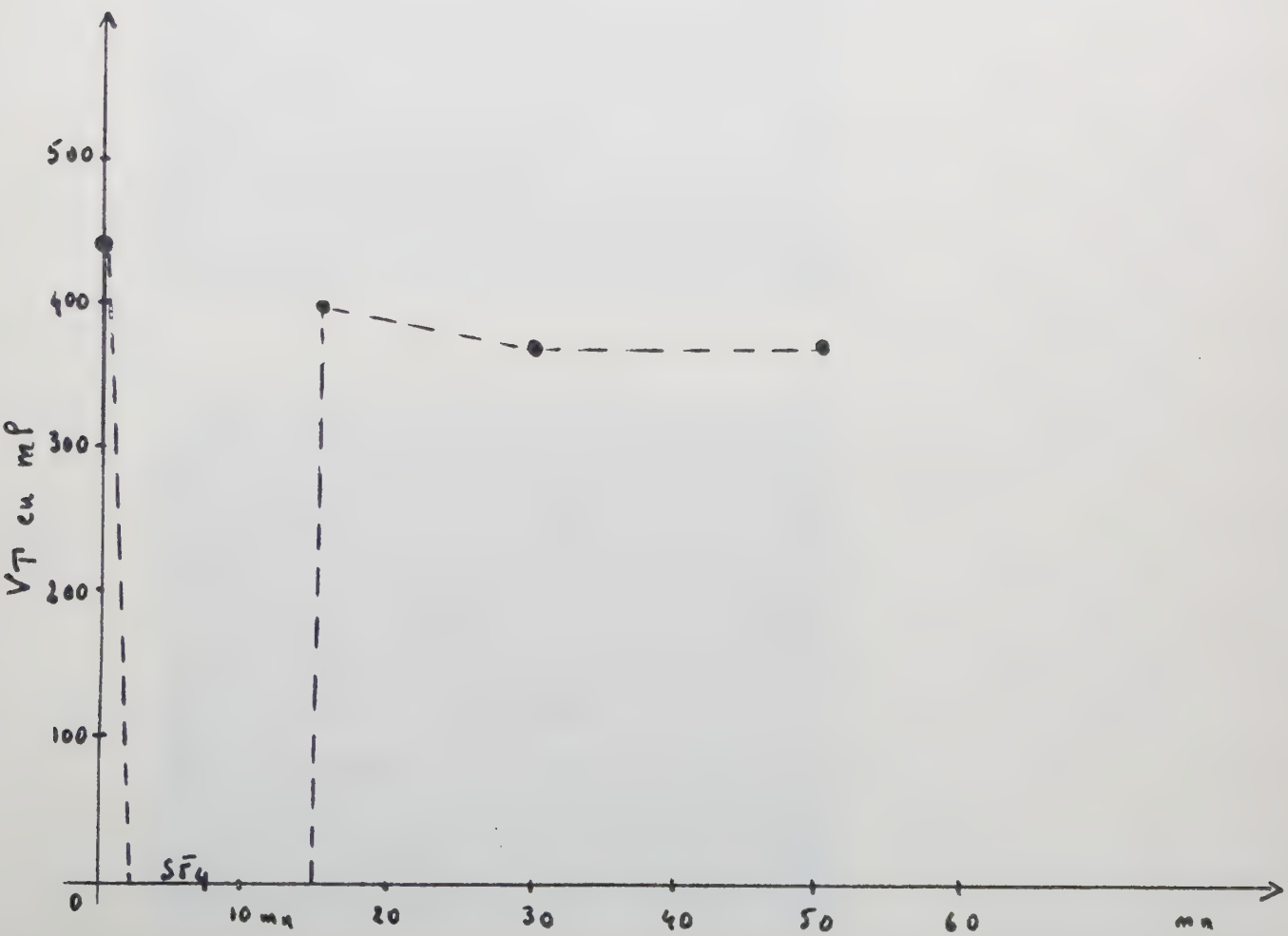
4. Aucune autre manifestation clinique n'a été observée.

ooooooo



SCHEMA N° 1

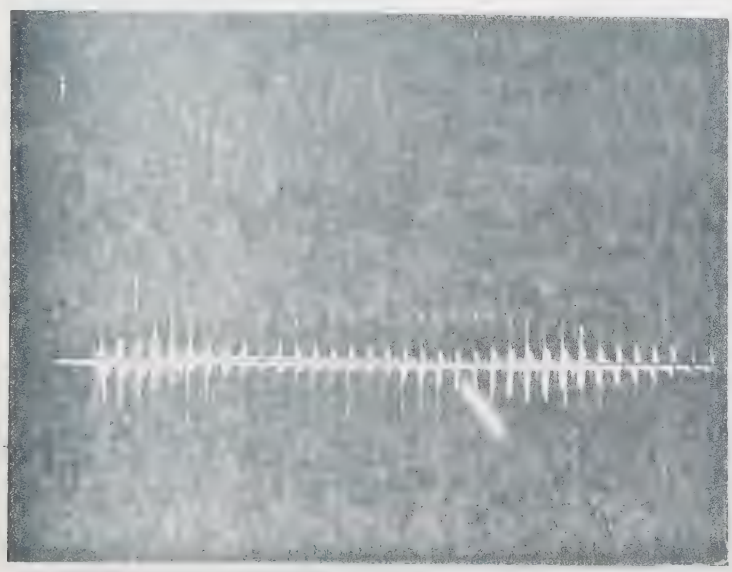
B.. Robert Stimulation Cutitel à 3 Hg.



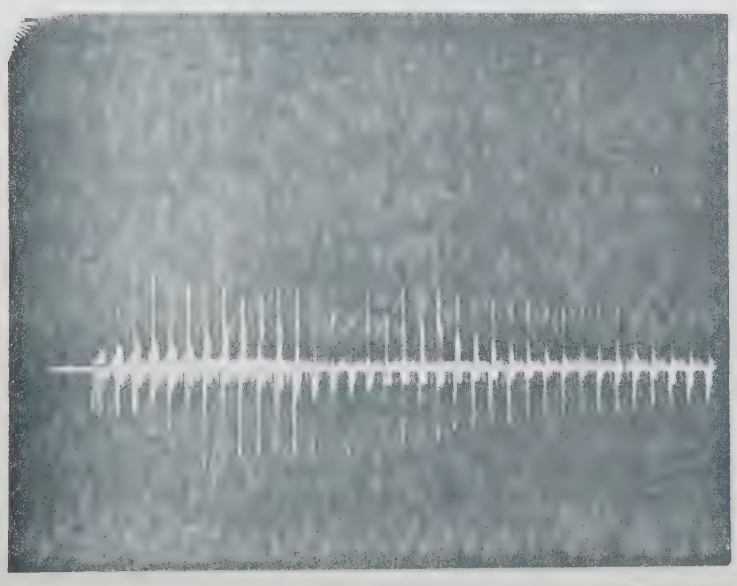
B... Robert

STIMULATION
TETANIQUE à 30 Hz

T = + 4I mn 30



T = + 49 mn



T = + 55 mn

OBSERVATION N° 6

H... Jeanne, Femme de 42 ans, 44 kg.

Antécédent : traitement neuroleptique
Intervention : curage sous maxillaire
Anesthésie :

. Dextromoramide..... 0,009
. Chlorprotixène..... 0,027
. Diazepam..... 0,005.

Modalités Expérimentales :

. Stimulation du nerf cubital
. Enregistrement au niveau de l'éminence hypothenar
. Enregistrement de l'activité diaphragmatique
. Diazepam 5 Mg à T = - 50 mn
. AH/8165 = 20 mg soit 0,45 mg/kg.

Résultats

1. Etude Electromyographique

a. Au niveau de l'éminence hypothénar

Le schéma n° 1 montre une récupération à 100 p.100, à la 45ème minute, lors des stimulations itératives à 3 Hz par train de 1,2 sec.

b. L'activité diaphragmatique

Diminution progressive de cette activité pour devenir nulle à T = + 4 mn.

Réapparition de l'activité diaphragmatique à T = + 27 mn.

2. Au niveau de la ventilation

Concordance avec les enregistrements diaphragmatiques, la reprise de l'activité précédant de peu les modifications spirométriques.

Assistance ventilatoire = + 30 mn.

3. Sur le Plan cardiocirculatoire

TA stable à 90 mmHg.
Augmentation de 10 par mn du POULS.

oooo

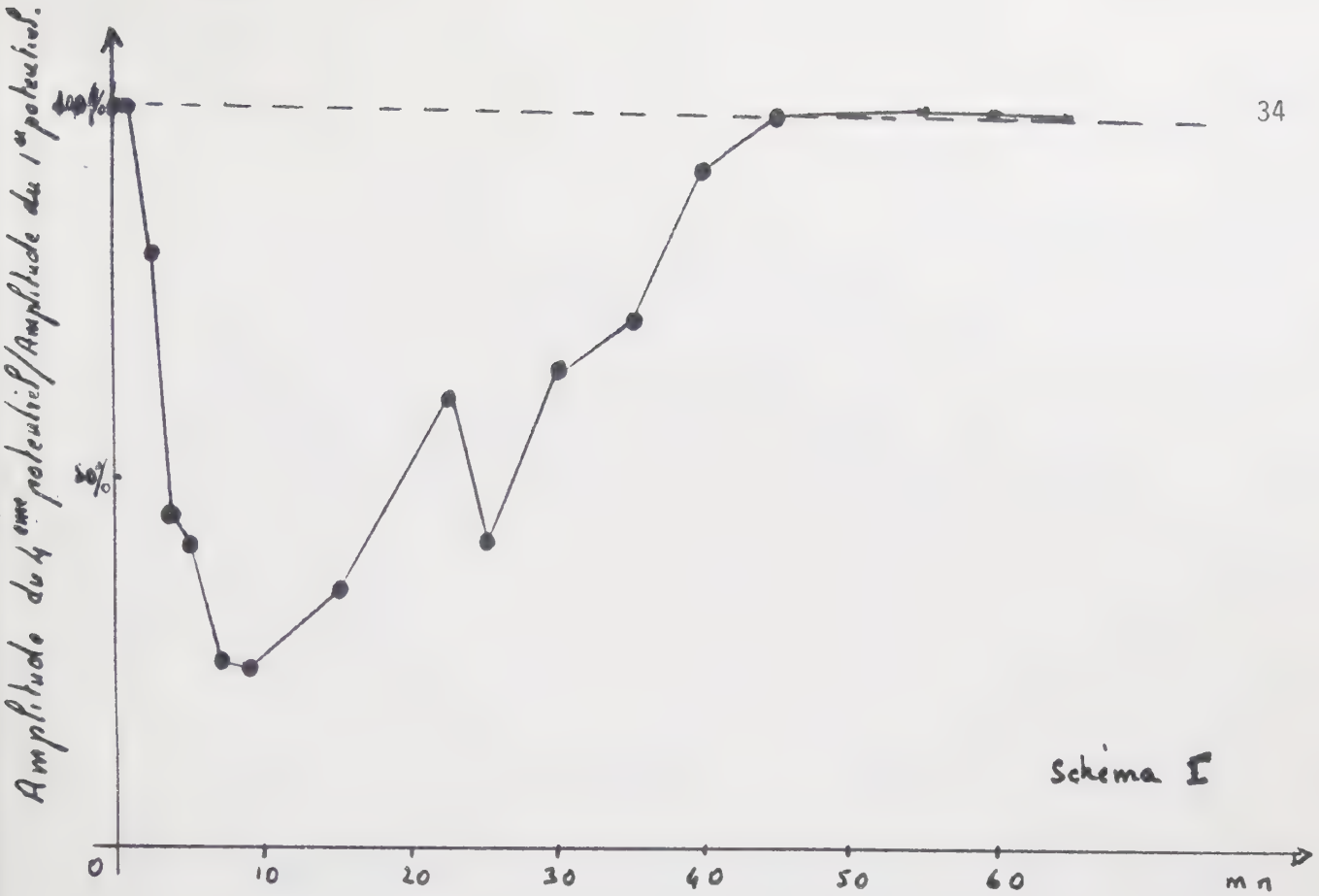


Schéma I

H. Jeune Stimulation Cutané à 3 Hz

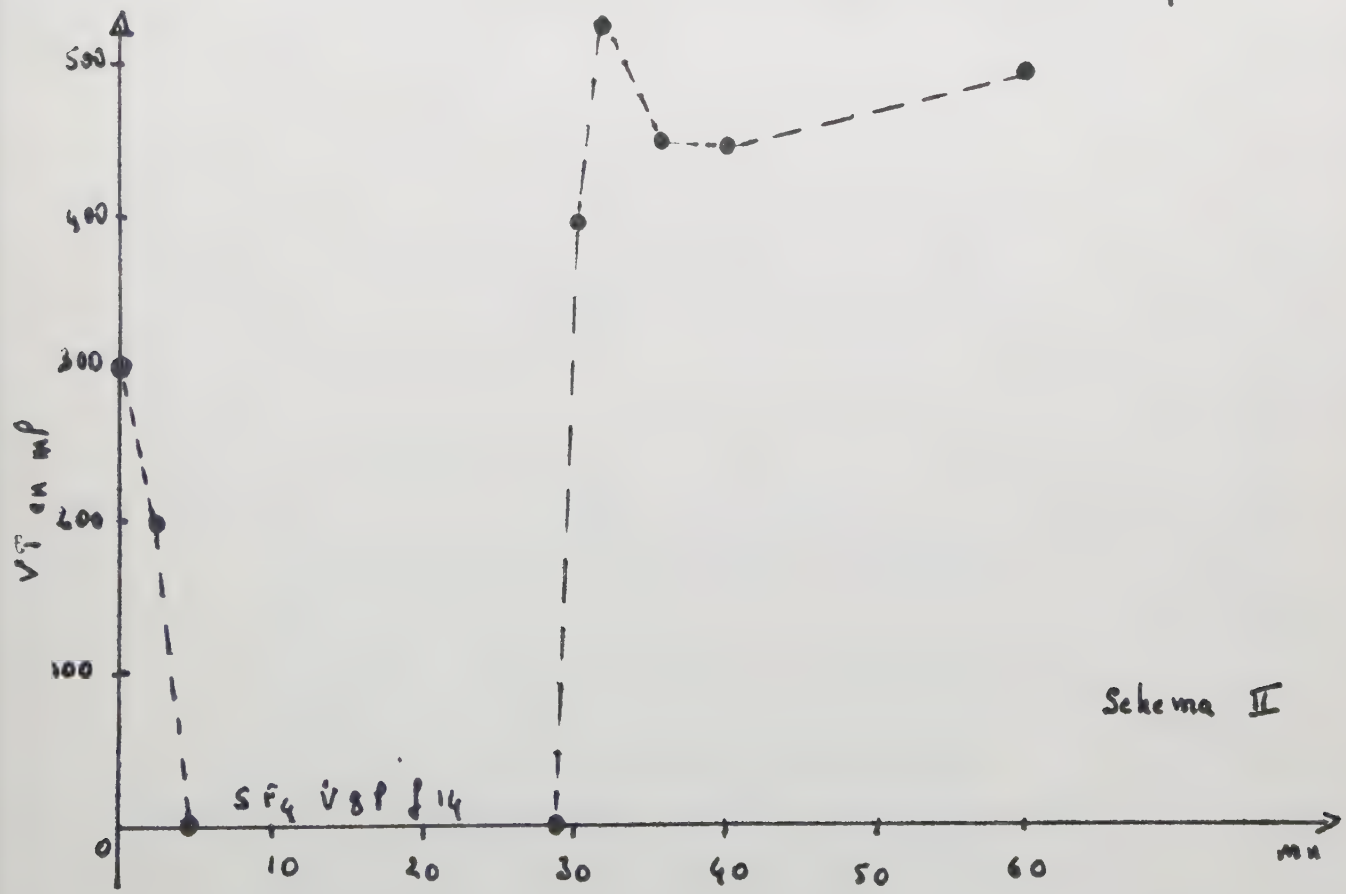


Schéma II

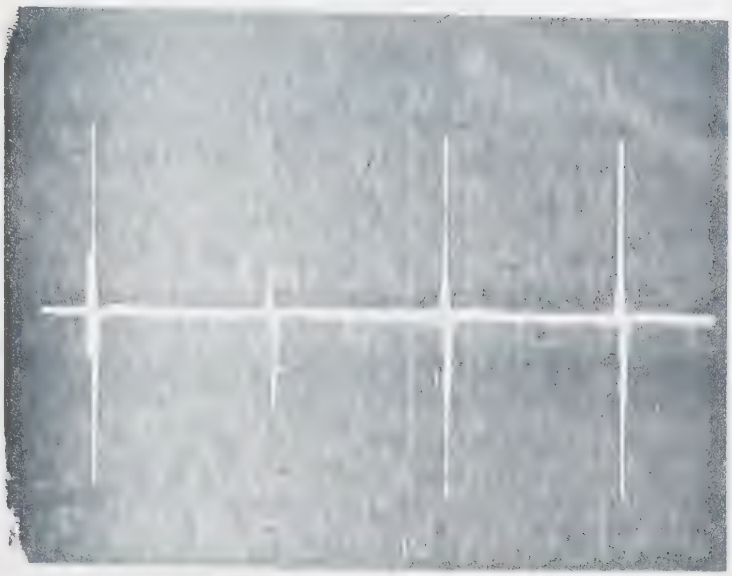
T= + 30 mn.

10 mm/sec

↑ (cardiogramme du cœur) enregistrement diaphragmatique H... Jeanne

ENREGISTREMENT DIAPHRAGMATIQUE

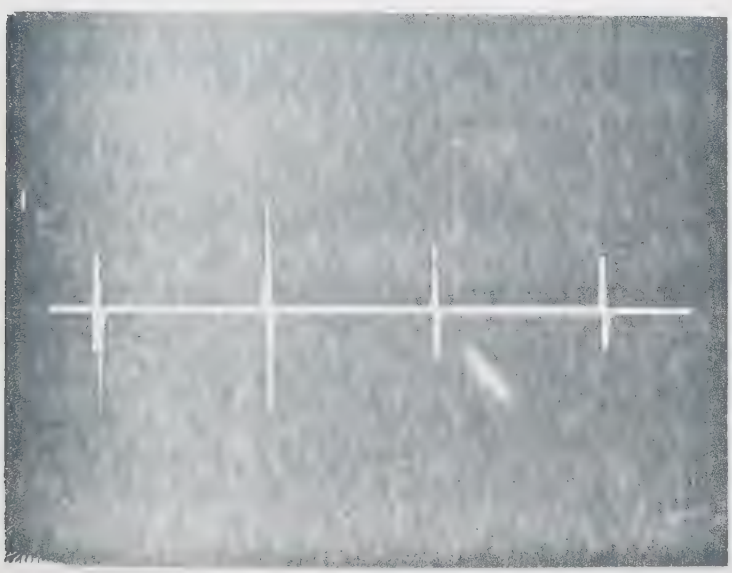
l'électromyographie diaphragmatique apparait en surimpression de façon périodique. Le Tracé de base étant un électrocardiogramme, artefact inévitable.



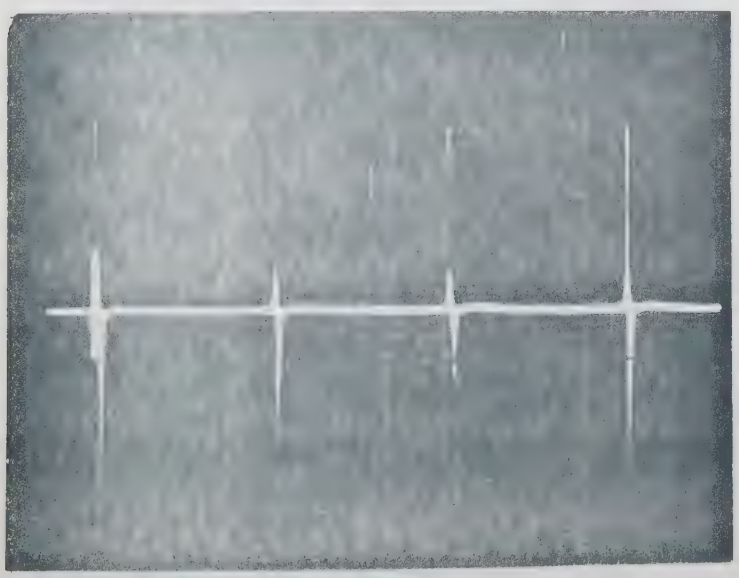
H... Jeanne

STIMULATION ITERATIVE
A 3 Hz PAR TRAIN DE
I,2 secondes PAR CHOCS
SUPRAMAXIMAUX.

T = + I mn I5 s



T = + 9 mn



T = + 45 mn

OBSERVATION N° 7

S... Noella, Femme de 40 ans, 50 kg.

Antécédent : néant
Intervention : mammectomie
Anesthésie :

. Dextromoramide..... 0,007
. Chlorprotixène..... 0,021
. Diazepam..... 0,020

Modalités expérimentales

. Stimulation cubital
. Enregistrement : muscle de l'éminence hypothénar
. Enregistrement de l'activité diaphragmatique
. AH/8165 = 25 mg soit 0,5 mg/kg.

Résultats

1. Etude Electromyographique

a. Au niveau de l'éminence hypothénar

Les schémas 1 et 2 montrent que la récupération de l'activité électrique est incomplète (72 p. 100 à 80 mn).

b. L'enregistrement diaphragmatique

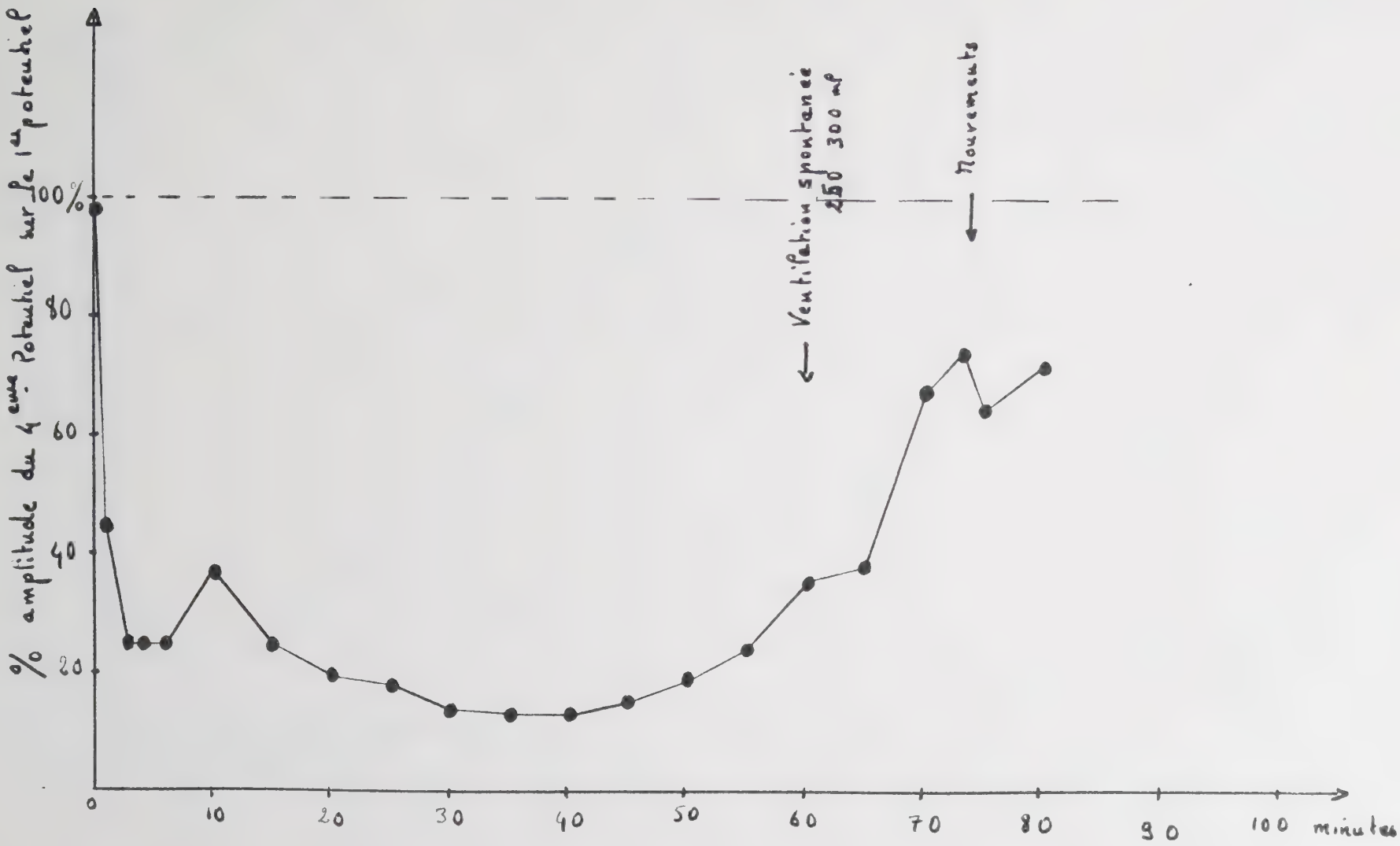
Silence diaphragmatique pour T = 30 sec.
Reprise d'activité à T = + 21 mn, on constate une activité en relation avec un "bucking".
AT = + 56 mn, l'activité est totale.

2. Au niveau de la ventilation

. Assistance respiratoire = + 58 mn
. Concordance des études électromyographiques et des courbes d'impédance thoracique.

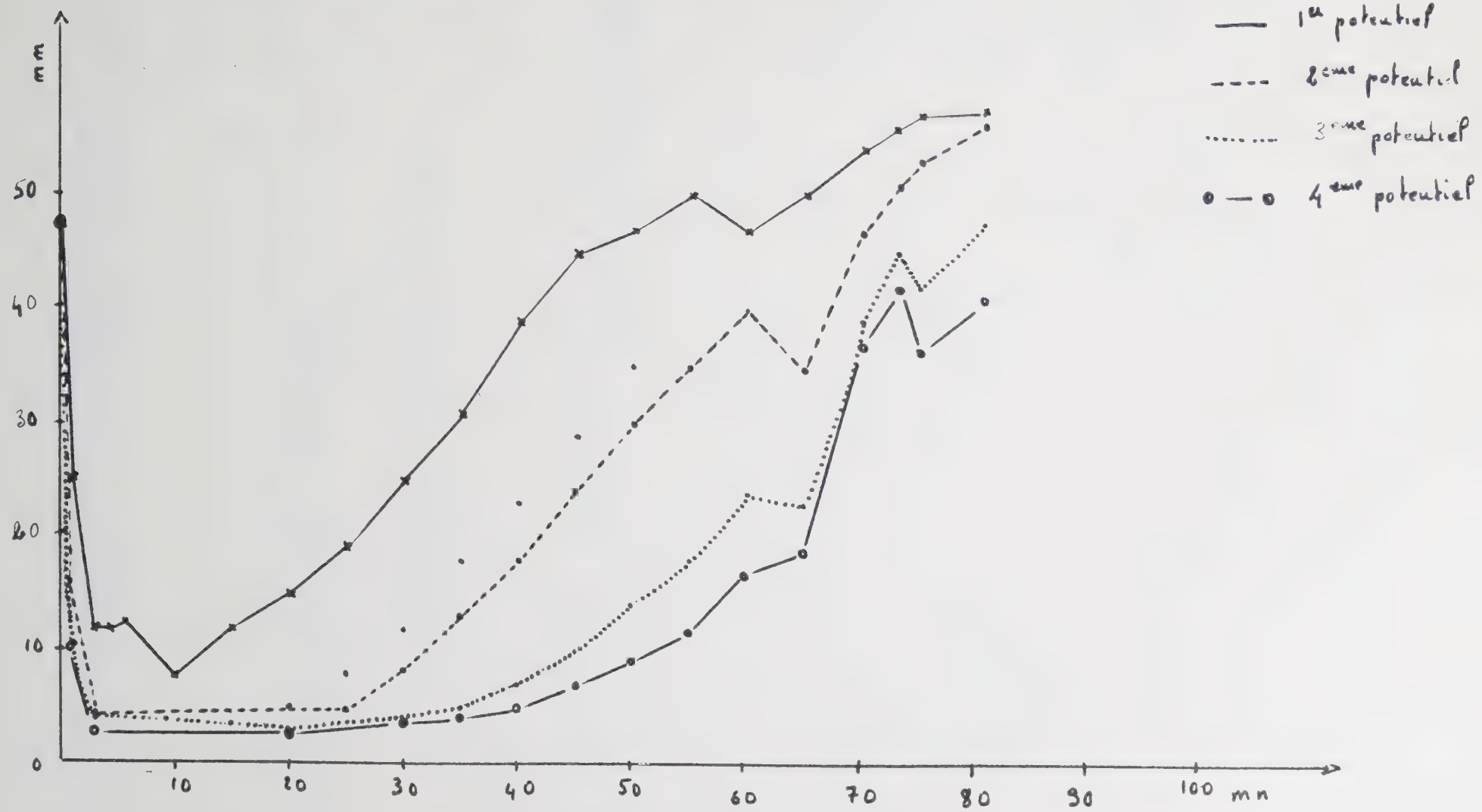
3. Pas de modification circulatoire

4. Aucun effet clinique n'est intervenu



S... Noelpa ♀ 40 ans.

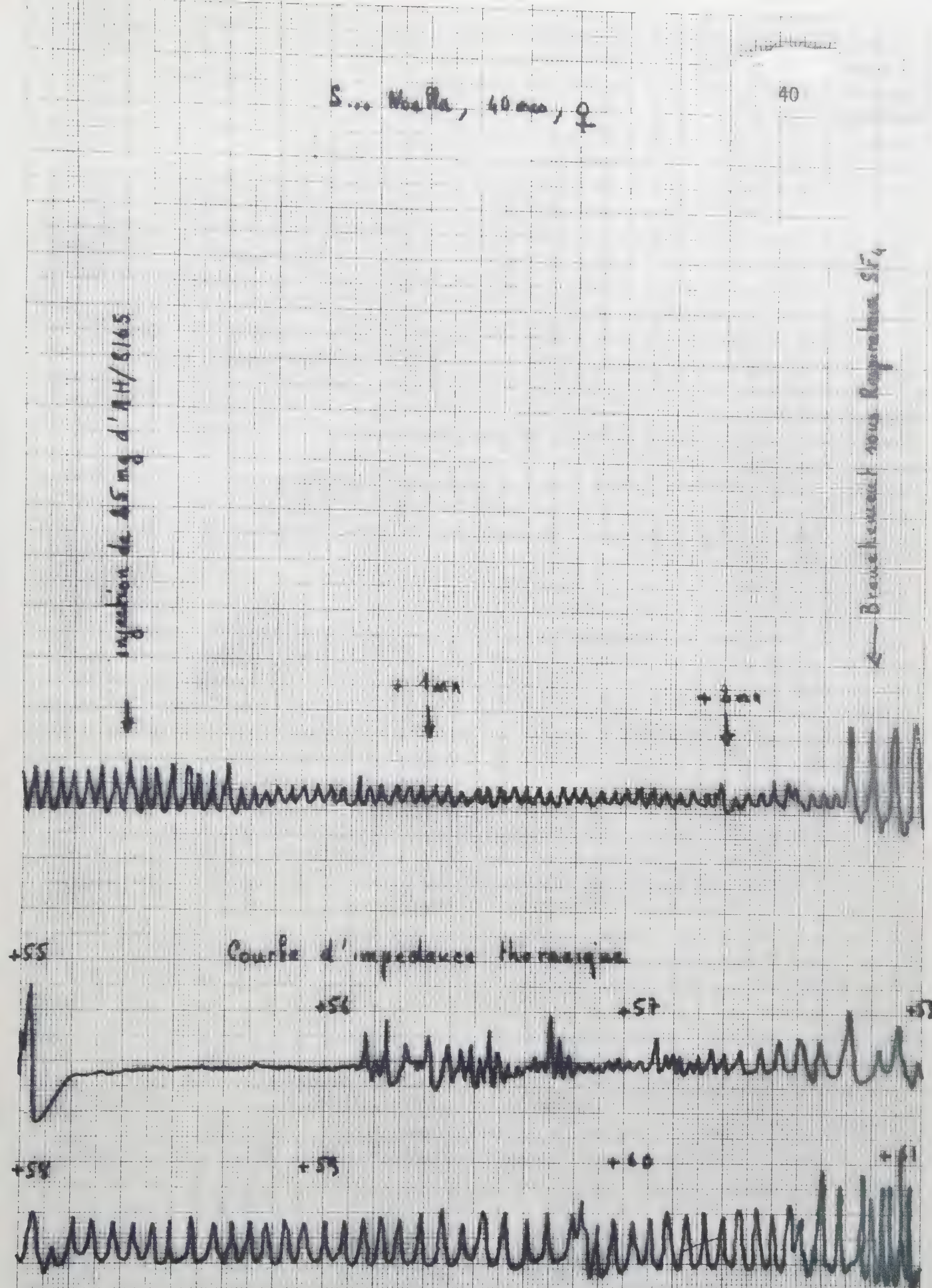
enregistrement Cutifal antérieur Stimulation à 3 Hz par chocs supramaximaux.



S... Noeppa ♀ 40 ans.

Stimulation itérative à 3 Hz du Cubital

S... Noella, 40 ans, ♀



LES PAPIERS CANSON - FRANCE

OBSERVATION N° 8

G... Paulette, Femme de 43 ans, 60 kg.

Antécédent : RAS
Intervention : transposition tibiale antérieure
Anesthésie :

. Phénopéridine.... 0,011
. Dropéridol..... 0,055
. Diazepam..... 0,010

Modalités Expérimentales

. Stimulation du nerf cubital
. Enregistrement de l'éminence hypothénar
. Enregistrement de l'activité diaphragmatique
. Diazepam 10 mg à T - 30 mn
. Diétazine 50 mg à T - 10 mn.
. AH/8165 30 mg. soit 0,5 mg/kg.

Résultats

1. Etude électromyographique

a. Au niveau des muscles périphériques

. Schéma n° 1
. Récupération à 90 p.100 à T = 65 mn
. On note la présence d'une "recurarisation" à T =+ 35mn

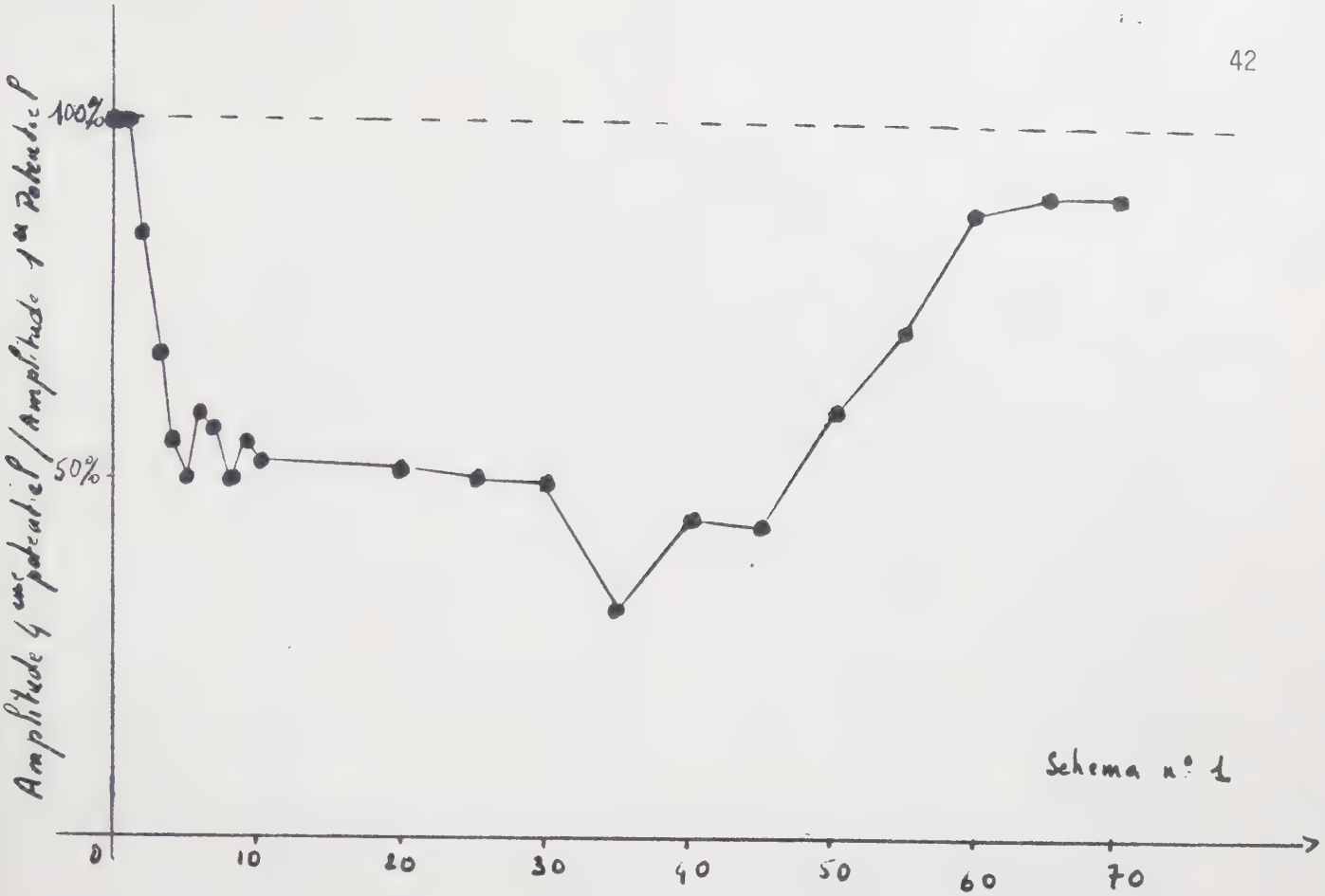
b. Au niveau du diaphragme

Silence diaphragmatique à T = 30 sec.

Réapparition d'une activité musculaire diaphragmatique à la 15ème minute, laquelle activité reste inefficace jusqu'à la 35ème minute, point de départ d'une ventilation redevenue efficace.

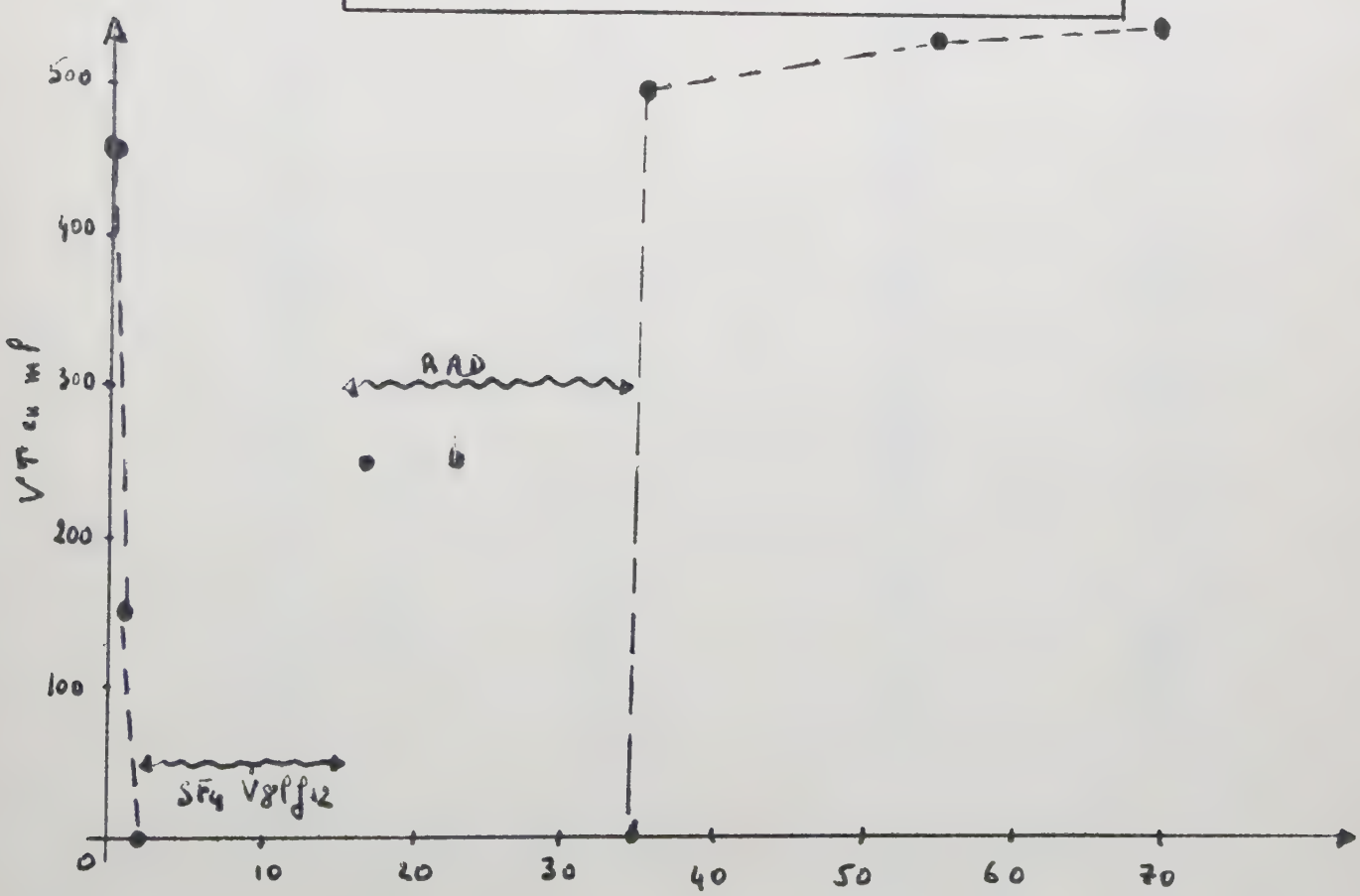
2. Sur le plan cardiovasculaire

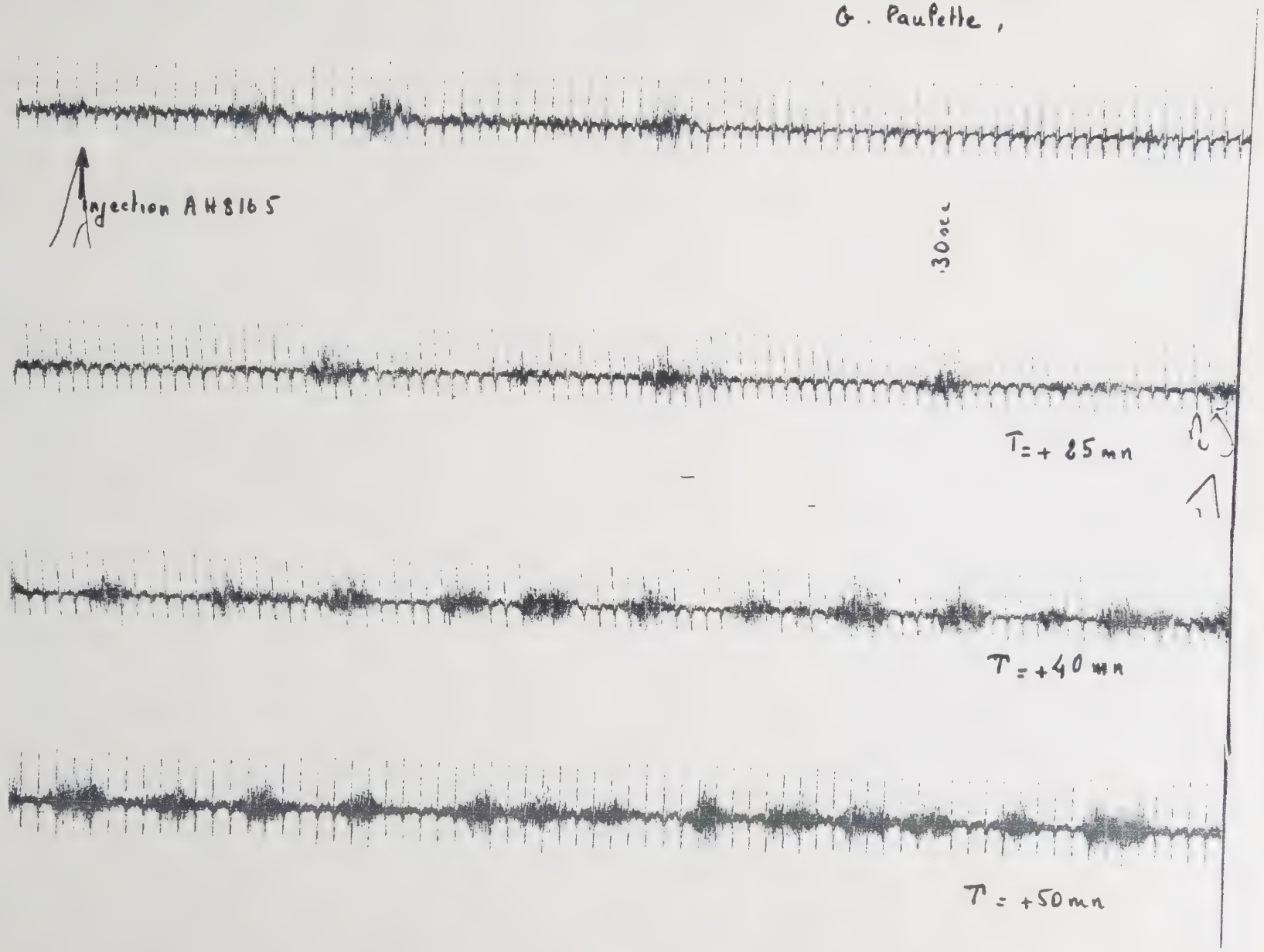
Augmentation de la fréquence cardiaque de 90 par mn à 120 puis 130 par mn à T = + 10 mn.



Schema n° 1

G - Paulette Stimulation cutibal à 3Hz




G. Paulette,
Injection AH8165
30sec
T=+85mn
T=+40mn
T=+50mn

Ces cinq observations nous ont permis de préciser l'action de l'AH/8165 sur les muscles périphériques par rapport à l'activité diaphragmatique.

. Le temps d'apparition de la paralysie diaphragmatique est particulièrement court (Moyenne 1,20 mn), survenant dans tous les cas avant que l'effet curarisant soit maximum au niveau des muscles périphériques.

. La reprise de l'activité diaphragmatique est notée à T = + 19 mn (en moyenne), précédant de peu la reprise d'une ventilation spontanée efficace ; (l'assistance ventilatoire moyenne a duré 31 mn).

. La levée complète du Bloc neuromusculaire est plus tardive. Les stimulations tétaniques, à 30 Hz, pratiquées au décours de l'expérience, révélant dans tous les cas une fatigabilité musculaire.

IV. SYNTHESE DE L'ETUDE ELECTROMYOGRAPHIQUE

Ces huit observations nous permettent de préciser les modalités de l'action de l'azobis arylimidazo (1-2a) pyridinium (AH/8165) au niveau des muscles périphériques et du diaphragme.

L'AH/8165 à la dose de 0,5 mg/kg :

1. Induit un bloc neuromusculaire dont la traduction électromyographique est une diminution progressive et considérable de l'amplitude de la réponse électrique.

2. Latence d'action courte : environ 1 mn.
   L'effet curarisant est maximum à un temps T = 5 mn.30 s.
   La durée d'action est difficile à préciser.

On note dans tous les cas une fatigabilité musculaire plus ou moins importante, en fin d'expérience. Un pic de "recurarisation" a été noté dans 5 cas.

3. Antagonisme par la prostigmine,

4. Au niveau du diaphragme :

. La paralysie diaphragmatique est obtenue en 1 mn. 20 s.

. La reprise de l'activité est décelée à T = + 19 mn

. Le temps d'assistance ventilatoire a été de 34 mn en moyenne.

Au total :

L'AH/8165 est un curarimimétique non dépolarisant, puissant, induisant rapidement un bloc neuromusculaire au niveau du diaphragme et des muscles périphériques, réversible par les anticholinestérasiques.

Le Tableau ci-après, résume les principales données de cette expérimentation.

ɔɔɔɔ

OBSERVATION N°			I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	MOYENNE
AH / 8I65 Dose en mg/kg			0,5	0,54	0,5	0,5	0,5	0,45	0,5	0,5	0,5
ACTION SUR LES MUSCLES PERIPHERIQUES	Effet curarisant maximum. Temps de latence en mn.	Ier pic	1	2	I,5	I0	I0	9	6	5	5,5
		2è.pic	+ 42			+25		+25	+40	+ 35	
	Amplitude 4ème potentiel sur amplitude du Ier potentiel en %	45ème minute	45			28	65	100	I5	44	49,5
		Fin d'exp.	45			28	90	100	72	90	70,9
	Fatigabilité musculaire en fin d'expérience		++	+++	+++	++	+	+/-	++	+	
	Mouvement spontané observé à T = + (mn)					+48	+32		+ 74		
ACTION SUR LE DIAPHRAGME	Temps de latence avant paralysie (en minute)					0,75	1	4	0,5	0,5	1mn 20s
	Reprise activité T = + (mn)					+25	+ 7	+27	+21	+I5	+ I9mn
Temps assistance ventilatoire en minute			40	30	48	23	13	30	58	35	34mn.40s
Antagonisme par la prostigmine				+	+						
Autre effet clinique			0	0	0	0	0	0	0	0	0
Effet sur la PA			0	20	0	0	0	0	0	0	0
Effet sur le Pouls.			20	0	0	0	0	10	0	30	

* *ETUDE CLINIQUE DE L'AH / 8165*

Parallèlement aux études électromyographiques, nous avons étudié les caractéristiques de l'AH/8165 en association avec la neuroleptanalgésie : anesthésie d'usage courant.

La neuroleptanalgésie, donnant un certain degré de relâchement musculaire, suffisant pour l'assistance ventilatoire mécanique et la plupart des interventions (neurochirurgicales, orthopédiques, maxillo-faciales...), nous réservons l'indication des substances curarimimétiques aux interventions nécessitant un relâchement musculaire plus important ou une immobilité diaphragmatique :

. Chirurgie digestive,
. Chirurgie thoracique
. Chirurgie urologique.

L'AH/8165 a été utilisé lors de 50 anesthésies :

. 12 Anesthésies pour chirurgie digestive,
. 38 anesthésies pour chirurgie urologique.

Dans un premier temps, nous avons envisagé les principales caractéristiques de l'anesthésie, puis les modalités de surveillance et les résultats de cette expérimentation.

I. LE MALADE, L'ANESTHESIE ET L'INTERVENTION

A. Le malade

SEXE :

50 Sujets dont 28 FEMMES et 22 HOMMES.

Répartition suivant le type de chirurgie :

- Digestive = 12 Sujets
  - . 7 Femmes
  - . 5 Hommes

- Urologique = 38 Sujets
  - . 21 Femmes
  - . 17 Hommes.

AGE

- L'âge moyen est de 49 ans.
  Valeurs extrêmes : 21 et 78 ans.

L'âge moyen féminin est de 47 ans, celui de la gente masculine est de 52 ans.

En chirurgie digestive, l'âge moyen est de 52 ans, celui de la chirurgie urologique 49 ans.

POIDS

- Les poids des sujets s'échelonnent de 40 à 91 kg avec pour valeur moyenne 61 kg :
  - . 57 kg pour les Femmes
  - . 66 kg pour les hommes.

Le poids moyen des malades dans la série urologique et la série digestive est sensiblement le même.

ANTECEDENTS :

- 42 p.100 des sujets ne présentait aucun antécédent à l'examen préopératoire, ni d'anomalie biologique,

- 58 p.100 des sujets présentait un ou plusieurs antécédents médicaux ou chirurgicaux qui se répartissent de la façon suivante :

1. Antécédents cardiaques :

7 Malades (2 Femmes, 5 Hommes)

. Angor, Ischémie sous épicardique, Infarctus du myocarde ancien : 5 cas.

. Insuffisance ventriculaire gauche : 1 cas

. Arythmie par Fibrillation auriculaire : 1 cas.

2. Hypertension artérielle :

8 Malades (2 Femmes et 6 Hommes dans la série urologique).

3. Antécédents pulmonaires :

5 Malades.

. Bronchite chronique

. Emphysème

. Séquelle de tuberculose ancienne.

4. Antécédents rénaux :

. 4 néphrectomies unilatérales.

. 4 sujets présentaient des créatinémies supérieures ou égales à 16 mg (1 malade avait une créatinémie à 40 mg).

5. Diabète

Traité par l'insuline : 1 cas,
Traité par les sulfamides hypoglycémiants : 3 cas.

6. Divers :

. Allergiques : Iode 3 Malades Femmes,
Antibiotique (pénicilline) 1 Femme.

. Obésité : 4 Malades
. Imprégnation éthylique modérée : 2 cas
. Anastomose splénorénale : 1 cas
. Hémo-ragie digestive : 1 cas
. Purpura thrombopénique : 1 cas
. Plusieurs sujets avaient une thérapeutique en cours :

- Orténal
- Dépamide
- Surmontil
- Tégrétol
- Totapen
- Bactrim
- Anticoagulant.

B. Les interventions

LES DIFFERENTS TYPES D'INTERVENTION

1. Chirurgie urologique (38 cas)

* Sur le rein - 12 interventions

. Nephrectomie : 8
. Kyste du rein : 3
. Autotransplantation iliaque : 1

* Pyelotomie - 3 interventions

* Jonction Pyelourétérale : 3 interventions.

* Sur l'Uretère : 6 interventions

. Lithiase urétérale : 2
. Prothèse urétérale : 2
. Réimplantation urétérale : 1
. Urétérostomie : 2

* Sur la Vessie + 5 Interventions

. Cystectomie + réimplantation urétérale :
. Cystectomie + Néovessie iléale : 3

* Prostatectomie: 4 interventions.

* Divers : 5 cas

. Tumeur rétropéritonéale : 1
. Lombotomie : 3
. Fistule vésicovaginale : 1 cas.

2. Chirurgie digestive et hépatobillaire (12 cas)

. Cholecystectomie : 3 interventions
. Cholédoque : 3 interventions
. Gastrectomie des 2/3 : 2 interventions
. Réfection Hernies inguinales bilatérales : 1 cas.

DUREE DE L'INTERVENTION

1. En chirurgie urologique, la durée des interventions est échelonnée entre 45 mn et 9 H.30 avec pour durée moyenne 2 Heures 45 minutes.

- 19 interventions ont eu une durée inférieure à 2 H.
- 19 interventions ont dépassé 2 H.

Une cystectomie totale avec Néovessie iléale a nécessité 9 H. 30 minutes d'intervention.

2. En chirurgie digestive et hépatobillaire,

Durée moyenne environ 2 H. 05 mn
Valeurs extrêmes : 45 mn à 3 H.20 mn.

C. L'Anesthésie

Prémédication

Tous nos malades ont reçu une prémédication par voie intramusculaire : 3/4 H. à 1 H. avant l'anesthésie.

Cette prémédication comporte dans tous les cas l'administration d'atropine à la dose de 0,5 mg associée à l'hydroxyzine (100mg) ou au diazépam (10 mg).

1. Urologie

Hydroxyzine	100 mg	32 cas.
Atropine	0,5 mg	
Diazepam	10 mg	6 cas.
Atropine	0,5 mg	

2. Chirurgie digestive

Hydroxyzine	100 mg	12 fois.
Atropine	0,5 mg	

Anesthésie

L'anesthésie réalisée a été une neuroleptanalgésie : association diazepam, chlorprotixène, dextromoramide le plus souvent, mais aussi dropéridol, phénopéridine, diéthazine-péthidine, avec parfois apport d'un narcotique : hydroxydione ou gamma hydroxybutyrate de sodium.

L'anesthésie a toujours été précédée d'une injection intraveineuse de Diazepam : 0,005 à 0,030 g et d'un remplissage correct par des macromolécules (DBPM-Plasmagel).

L'intubation orotrachéale a été réalisée sous locale, lors de l'installation de la neuroleptanalgésie.

La ventilation a été assurée par un respirateur artificiel type R.P.R.

Cette ventilation comportait dans tous les cas l'administration d'un mélange protoxyde d'azote/oxygène dans des proportions variables.

Le curare AH/8165 n'a été introduit qu'après avoir obtenu une stabilité de l'état hémodynamique des sujets.

Dans les 30 à 40 minutes qui précèdent la fin de l'intervention, nous avons interrompu les réinjections de curare AH/8165, cependant, 4 malades ont reçu pour la fermeture de la plaie opératoire, une injection de gallamine.

Au décours de l'intervention, tous les malades ont été surveillés par des anesthésistes-réanimateurs et des infirmières compétentes.

1. Répartition des types d'anesthésies suivant la Chirurgie

a). Urologie :

* Neuroleptanalgésie - 20 cas
. Chlorprotixène Dextromoramide : 16 cas.
. Dropéridol, Phenopéridine : 4 cas.

* Narconeuroleptanalgésie : 18 cas.
. Chlorprotixène - Dextromoramide ♂ OHr - 7 cas
. Chlorprotixène-Dextromoramide Hydroxydione.1 cas.
. Dropéridol phénopéridine hydroxydione - 2 cas
. Dropéridol phénopéridine ♂ OHr - 1 cas.

. Diéthazine Péthidine, ß OHr - 3 cas

. Diéthazine péthidine Hydroxydione - 4 cas.

b) Chirurgie digestive .

. Neuroleptanalgésie (11 cas)

- Chlorprotixène - Dextromoramide : 9 cas
  Dropéridol - Phénopéridine :(2 cas).

. Narco-neuroleptanalgésie (1 cas)

- Chlorprotixène, Dextromoramide hydroxydione.

2. Les doses des différents produits employés pour l'anesthésie, se répartissent de la façon suivante :

a. Neuroleptiques :

. Chlorprotixène..... 18 mg à 91 mg

. Dropéridol..... 22,5 mg à 85 mg.

. Diéthazine..... 200 mg à 350 mg.

b. Analgésiques :

. Phénopéridine..... 4 mg à 17 mg

. Dextromoramide..... 6 mg à 31 mg

. Péthidine..... 80 mg à 190 mg.

c. Narcotiques :

. Gamma hydroxybutyrate de Na.. 3,5 g à 6 g

. Hydroxydione..... 0,5 g à 1 g.

d. Diazepam :

. 5 mg à 30 mg.

II. CRITERES DE SURVEILLANCE

A. LA CURARISATION

La qualité de la curarisation a été jugée de façon empirique par l'anesthésiste, sur le relachement musculaire, les plaintes du chirurgien, la facilité de fermeture de la plaie opératoire.

La durée d'action de l'AH/8165 a été jugée sur des signes cliniques de décurarisation.

- Poussées abdominales
- Contractions diaphragmatiques
- Mouvements de la tête et des doigts.

La décurarisation en fin d'intervention sur la présence d'une ventilation spontanée efficace, mesurée par spirométrie, sur les mouvements de la tête et des yeux...

B. RETENTISSEMENT CARDIOVASCULAIRE

- Mesure de la pression artérielle
- Mesure de la fréquence cardiaque
- Enregistrement de l'électrocardiogramme en per-opératoire.

Nous avons aussi surveillé :

C. L'APPARITION DE SIGNES D'INTOLERANCE VEINEUSE AINSI QUE LES EFFETS SUIVANTS :

- Effet bronchopulmonaire (bronchoconstriction)
- Effets cutanés (rash-urticaire...)
- Effet sur le saignement.

III. ANALYSE COMPARATIVE DES RESULTATS

A. Caractérisation de l'effet curarisant de l'AH/8I65.

Durée d'action de la dose initiale

1. A la dose de 1 mg/kg.

Dose comprise entre 0,9 et 1,1 mg/kg (22 cas).
En cas d'injection unique (14 cas)

L'AH/8165 induit un bloc neuromusculaire d'une durée moyenne de 125 mn avec comme valeurs extrêmes 80 et 180 mn.

	Minimum	Moyenne	Maximum
Urologie (10 cas)	80	120	180
Digestif (2 cas)	120		180

3 Malades ont présenté des signes de curarisation pendant 3 heures :

. L'un avait une créatinémie à 16 mg
. Un autre avait reçu 30 mg de Diazepam.

- Dans les cas où le malade a reçu une ou plusieurs injections, par la suite (10 cas), l'AH/8165 a manifesté son effet pendant 113 mn en moyenne.

	Minimum	Moyenne	Maximum
Urologie (9 cas)	70	117	200
Digestif (1 cas)	75		

Nous n'avons pas relevé de fait particulier chez le malade dont la curarisation a duré 200 mn ; il s'agissait d'une femme :

. Age : 69 ans - 66 kg
. Antécédent : HTA avec IVG modéré
. Créatininémie : 9 mg
. Intervention : nephrectomie gauche pour tumeur
. Anesthésie :

- chlorprotixène... 0,033
- Dextromoramide... 0,011
- Diazepam..... 0,010.

L'AH/8165 à la dose de 1 mg/kg induit un bloc neuromusculaire, se caractérisant cliniquement par une paralysie flasque non précédée de fasciculation. Sa durée est de 120 mn.

2. A une dose comprise entre 0,6 et 0,9 mg/kg (19 cas)

L'injection d'une dose unique d'AH/8165 (8 cas) donne un relâchement musculaire pendant 87 mn en moyenne.

./.

	Minimum	Moyenne	Maximum
Urologie (5 cas)	80	97	120
Digestif (3cas)	60	70	90

Dans les cas où le malade a reçu plusieurs injections cette dose détermine une curarisation pendant 81 mn.

	Minimum	Moyenne	Maximum
Urologie (8 cas)	60	82	140
Digestif (3 cas)	60	81	100

Le malade présentant une curarisation de 140 mn, avait une créatinine normale et avait reçu une dose de 0,72 mg/kg de curare.

. Globalement, une dose d'AH/8165, comprise entre 0,6 et 0,9 mg/kg
induit un bloc neuromusculaire pendant 83 mn.

3. A une dose initiale inférieure à 0,6 mg/kg, (6 cas)

. L'injection unique induit un bloc neuromusculaire
- de 81 mn chez les malades urologiques avec pour valeur extrême 50 et 120 mn,

- de 65 mn en chirurgie digestive.

. Globalement : durée moyenne 75 mn.

- Le sujet ayant présenté une curarisation de 120 mn avait une créatininémie limite à 16 mg.

Réinjections

Une deuxième injection d'AH/9165 a été faite chez 26 malades. La dose a été déterminée en fonction de la sensibilité individuelle des sujets et de l'évolution de l'intervention.

. Des doses comprises entre 1/3 et 1/2 de la dose initiale ont déterminé une curarisation efficace de durée sensiblement égale à la première.

. Les réinjections à des doses de 0,1 - 0,3 mg/kg ont une durée inférieure aux précédentes.

. Dans certains cas, nous avons utilisé des doses équivalentes aux deux tiers de la dose initiale, celles-ci ont une durée supérieure à celle de la première dose (phénomène d'accumulation).

Dose moyenne totale d'AH/8165

La dose moyenne totale de curare AH/8165 est de 69 mg.

	Minimum mg.	Moyenne mg.	Maximum mg.
Urologie	25	67,5	170
Digestif	45	73	120
TOTAL	25	69	170

Consommation horaire d'AH/8165

La consommation horaire est en moyenne de 29 mg.

	Minimum *mg*	Moyenne *mg*	Maximum *mg*
Urologie	11,6	27	50
Digestif	17	36	60
TOTAL	11,6	29	60

Consommation horaire rapportée au Kg/poids corporel

La consommation horaire/kg de poids corporel est de 0,47 mg/kg/H. avec pour valeurs extrêmes 0,23 et 0,85 mg/kg/H.

1. Selon le type de chirurgie

	Minimum *mg/kg/H.*	Moyenne *mg/kg/H.*	Maximum *mg/kg/H.*
Urologie	0,23	0,44	0,75
Digestif	0,33	0,60	0,85

2. En urologie, selon la durée de l'intervention

- Supérieure à 2 heures : 0,34 mg/kg/H.
  pour valeurs extrêmes 0,23 et 0,52 mg/kg/H.
- Inférieure ou égale à 2 Heures : 0,53 mg/kg/H.
  pour valeurs extrêmes de 0,28 à 0,75 mg/kg/H.

./.

Curarisation

La curarisation obtenue a été jugée bonne ou excellente ; cependant :

. 3 malades en chirurgie digestive ont présenté une curarisation insuffisante (le chirurgien ayant constaté une tension de la paroi) ayant obligé à une réinjection :

(la dose initiale est comprise entre 0,83 et 1mg/kg une réinjection d'une demi-dose augmente rapidement le relâchement musculaire).

Décurarisation

Dans tous les cas, sauf un, la reprise de la respiration s'est effectuée en fin d'intervention. Aucune réinjection d'AH/8165 n'a été effectuée dans les 40 mn précédant la fin de l'intervention.

Aucune injection de Prostigmine n'a été effectuée en fin d'intervention.

1. Un seul de nos malades a été ventilé en postopératoire pendant 45 mn :

. Homme de 58 ans - 55 kg.
. Antécédent : néant
. Intervention : vessie iléale, durée 4 heures.
. Anesthésie :

Prémédication : valium, atropine.

Dropéridol.... 0,040
Phénopéridine. 0,008
Hydroxydione.. 0,500
Diazepam..... 0,010
AH/8165..... 0,090 g.

La dernière injection de 10 mg a été faite 40 mn avant la fin de l'intervention, alors que la dose initiale (55 mg) avait donné un relâchement de 105 mn et que la seconde injection de 25 mg avait donné un relâchement de 100 mn.

Nous expliquons cette curarisation prolongée par une dose inadéquate d'AH/8165 en fin d'intervention.

2. 4 de nos malades présentant une apnée en fin d'intervention, ont reçu une injection de Nalorphine r ; ceux-ci ont repris immédiatement une ventilation spontanée efficace.

3. Chez les 4 sujets ayant une créatininémie supérieure ou égale à 16 mg :

Créatininémie mg/L.	Consommation horaire mg/kg/H.
16	0,33
16	0,25
18	0,30
40	0,23

Nous n'avons pas constaté d'insuffisance ventilatoire en post-opératoire, les réinjections ayant été très espacées, et à des doses inférieures à 0,3 mg/kg.

4. Un enregistrement électromyographique a été pratiqué sur une de nos malades en salle de réveil :

./.

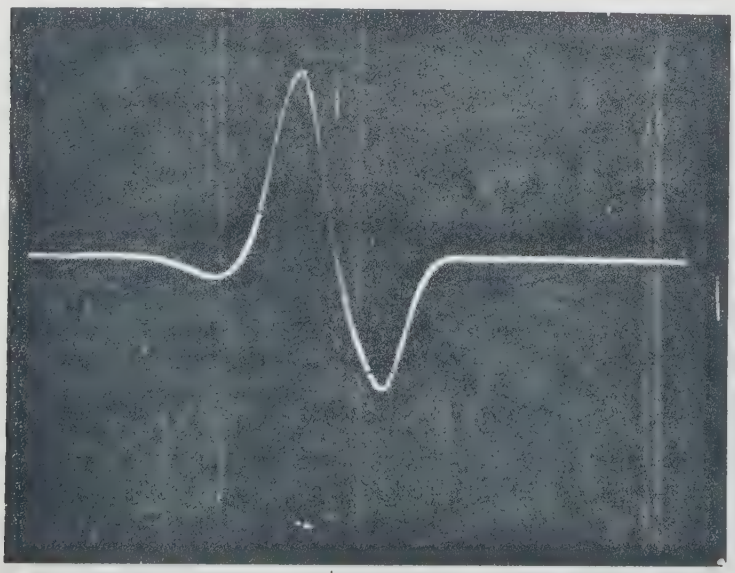
. P... Yvette
. Femme de 42 ans, 64 kg
. Antécédent : allergie à l'iode, traitement tegretol
. Intervention : Cholecystectomie : durée 90 mn.
. Anesthésie :

- Prémédication : Atarax, Atropine
  Dextromoramide.... 0,011
  Chlorprotixène.... 0,033
  Diazepam..... 0,020
  AH/8165..... 0,93 mg/kg.
  Nalorphine..... 4 mg. en fin d'opération.

. Enregistrement électromyographique 3 heures après injection:

- Stimulation par choc unique : réponse satisfaisante.
- Stimulation itérative à 30 Hz par train de 1,2 sec. par choc supramaximaux : épuisement musculaire.

VOIR PHOTOS CI-APRES



P... Yvette - STIMULATION PAR CHOC UNIQUE

Naf

STIMULATION ITERATIVE A 30 Hz, du Na CUBITAL

B. Effets secondaires

Retentissement cardiovasculaire

Ces constatations ont été faites dans un délai de 10 minutes suivant l'injection.

1. Pression artérielle

. Urologie :

- Augmentation de 10 mmHg, dans 8 cas,
- Diminution de 10 mmHg, dans 3 cas.

. Digestif :

- Augmentation de 10 mmHg, dans 2 cas,
- Diminution 1 cas de 110 à 90 mmHg
  Autre cas, de 150 à 130 mmHg.

2. Pouls

. Urologie :

- Augmentation de la fréquence cardiaque de 10 à 20 par minute dans 5 cas.

- Diminution de la fréquence cardiaque de 10 par minute dans 1 cas.

. Digestif

- Diminution de la fréquence cardiaque de 20 par minute dans 1 cas.
- Augmentation de la fréquence cardiaque de 10 par minute dans 1 cas,
- Augmentation de la fréquence cardiaque de 20 par minute dans 4 cas,
- Augmentation de la fréquence cardiaque de 30 par minute dans 2 cas.

Pour un total de 22 INJECTIONS.

3. L'Electrocardiogramme

Peropératoire, n'a pas été modifié dans les 10 minutes suivant l'injection d'AH/8165.

Effet bronchopulmonaire

Pas de spasme bronchique induit par l'AH/8165.

Tolérance veineuse

Bien toléré par l'endoveine, aucune modification du trajet veineux n'a été observée.

Effet cutané

Pas de rash cutané ni d'urticaire.

Saignement peropératoire

Dans un cas, nous avons constaté, 10 minutes après l'injection de AH/8165, une augmentation du saignement au niveau de la paroi ; il ne nous semble pas qu'elle puisse être rapportée à l'injection d'AH/8165.

IV. SYNTHESE DES RESULTATS EN CLINIQUE HUMAINE

Ces 50 observations nous permettent d'affirmer que l'Azobis arylimidazo (1-2a) pyridinium (AH/8165, est un agent curarimimétique de type pachycurare non dépolarisant.

L'AH/8165 entraine une paralysie flasque, non précédée de fasciculation, dont la durée est fonction de la dose injectée :

. 120 mn pour une dose comprise entre 0,9 et 1,1 mg/kg
. 83 mn pour une dose comprise entre 0,6 et 0,9 mg/kg
. 75 mn pour une dose inférieure à 0,6 mg/kg.

Il existe de grandes variations individuelles d'un sujet à l'autre, mais les effets curarisants des doses suivantes sont prévisibles en fonction de la durée de la dose initiale et de l'intervention.

La curarisation est d'excellente qualité, La décurarisation est rapide.

Chez les insuffisants rénaux, il convient de diminuer la dose en fonction de la créatinémie.

Nous n'avons pas constaté d'effets secondaires gênants sur le système cardiocirculatoire ou indésirables relevant d'un mécanisme histaminogène.

La neuroleptanalgésie et le diazepam semblent potentialiser de façon sensible l'action curarisante de l'AH/8165 comme celle des autres pachycurares ; ce qui explique les différences par rapport aux travaux de ARORA, DELIGNIE et GAYARD, qui donnent pour une dose de 1 mg/kg une durée qui est respectivement de 57,5mn, 75 mn, et 47 mn.

ꝺꝺꝺꝺꝺ

C O N C L U S I O N S

Disposant d'un nouveau curarisant, l'AH/8165 * dérivé de l'Azobis Arylimidazo (1-2a) Pyridinium, nous avons tenté d'en préciser les principales caractéristiques par une étude clinique et électromyographique, en association avec la neuroleptanalgésie.

Etude électromyographique :

. L'AH/8165 est un curarimimétique non dépolarisant, puissant, induisant rapidement un bloc neuromusculaire au niveau du diaphragme et des muscles périphériques, réversible par les anticholinestérasiques.

. Sa latence d'action est courte, environ 1 minute.

. Le temps d'apparition de la paralysie diaphragmatique est particulièrement court (moyenne 1 minute 20 secondes), survenant dans tous les cas avant que l'effet curarisant soit maximum au niveau des muscles périphériques.

. Au décours de l'expérience, les stimulations tétanisantes révèlent dans tous les cas une fatigabilité musculaire.

En clinique humaine :

. L'AH/8165 entraine une paralysie flasque non précédée de fasciculation dont la durée est fonction de la dose injectée. Il existe de grandes variations individuelles, mais les effets curarisants des doses ultérieures sont prévisibles en fonction de la durée de la dose initiale.

* *Des Laboratoires GLAXO*

. La myorelaxation obtenue est d'excellente qualité, mais de longue durée. La décurarisation est rapide.

. Chez les insuffisants rénaux, il convient de diminuer la dose en fonction de la créatininémie.

. Aucun effet secondaire génant sur le système cardio-vasculaire, ou relevant d'un mécanisme histaminogène.

. L'action curarisante de l'AH/8165 est augmentée en association avec la neuroleptanalgésie et le diazepam.

*****

B I B L I O G R A P H I E

. BOLGER L., BRITTAIN R.T., JACK D., JACKSON M.R., MARTIN L.E., MILLS J., POYNTER D., TYERS M.B.

. *Short-Lasting, competitive neuromuscular blocking activity in a series of Azobis-arylimidazo (1-2a) Pyridinium Dihalidés Nature, I972, 238, (August) 354-355*

. BRITTAIN R.T., TYERS M.B.,

. *AH/8I65 ; A new short-acting, competitive neuromuscular blocking drug.*
British Pharmacological Society, I972, 28th-29th March, I58 p- I59 p.

. SIMPSON B.R., SAVEGE T.M., FOLEY E.I. ROSS L.A., STRUNIN L., WALTON B., WALTON B., MAXWELL M.P., HARRIS D.M.,

. *An Azobis-Arylimidazo-Pyridinium derivative : a rapidly acting non-depolarising muscle-relaxant.*
Clinical Study - The Lancet, I972, (March 4), 5I6-5I9

. BRITTAIN R.T., BUCKETT W.R., BAC R., GREEN A.L.

. *The ganglion blocking and vagolytic actions of three short-acting neuromuscular blocking drugs in the cat.*
J. Pharm. Pharmac., I973, 25, 530-536.

. ARORA M.V., CLARKE R.S.J., DUNDEE J.W., MOORE J.

. *Initial clinical experience with AH/8I65, a new rapi-acting non-depolarizing muscle relaxant.*
Anesthesia, I973, Volume 28 (I88-I9I).

. BOUYARD P., MESDJIAN E., BALANSARD P., GASTAUT J.A., JADOT G.,

. *Pharmacologie du dibromure de I-I' Azo-bis-3-Méthyl-2-Phényl-I H-Imidazo-I, 2a) Pyridinium, AH/8I65, nouveau curarimimétique.*
Ann. Anesth. Franc. I973, XIV, 5, Oct., Nov., Déc.

. DELIGNE P., BUNODIERE M., PROCHIANTZ E., LOYGUE F. SICARD J.F. GOUSSARD D.

. *Etude clinique préliminaire d'un nouveau curarisant de synthèse, dérivé de l'Azobis-Arylimidazo (I-2a) Pyridinium (AH/8I65).*
Ann. Anesth. Franç. I973, XIV, 5, Octobre, Novembre et Décembre.

. BRUNODIERE M., DELIGNE P., SICARD J.F., GOUSSARD D.,

. *Etude électromyographique préliminaire d'un nouveau curarisant dérivé de l'azobis-Arylimidazo (I-2a) Pyridinium (AH/8I65).*
Ann. Anesth. Franç. I973, XIV, 5, Octobre, Novembre Décembre.

. GAYARD G.

. *Utilisation en anesthésiologie d'un nouveau curarisant de synthèse dérivé de l'azobis arylimidazo (I-2a) Pyridinium (AH/8I65). A propos de I07 Observations*
Thèse pour le Doctorat en Médecine I974.

. GOODMAN L.S. GILMAN A.

. *The pharmacological Basis of Therapeutic. P.60I-6I6*

. TASSONY E., MOULIN D., GEMPERLE M.

. *Contrôle électrophysiologique du bloc neuromusculaire non dépolarisant.*
Ann. Anesth. Franç. XIV, 5 Octobre, Novembre, Décembre 7

. E.L. POST, M.D., SOKOFF, S.D. GERGIS, K.L. DRETCHEN, Ph. D., R. CRONNELLY, PH. D., J. P. LONG, Ph. D.

. *Actions of a New Muscle relaxant (AH/8I65) on Neuromuscular transmission.*
Anesthesiology V.42, n° 3, Mar.I975, p.240-244

. P. THOMAS HISER, D.D.S., KENNETH L. DRETCHEN, Ph. D., GUSTAV O. KRUGER, D.D.S.

. *In vitro investigation of a new neuromuscular relaxant AH/8I65.*
Anesthesiology V.42, n° 3, Mar.I975, p. 245-253.

. L. DELHEZ et J.M. PETIT

. *Données actuelles de l'électromyographie respiratoire chez l'homme normal.*
Electromyography. Vol. 6 Number 2. May, July I966, p.IOI-146

. DESMEDT, J.E. and S. BORENSTEIN.

. *The testing of neuromuscular transmission in : "Handbook of Neurology".*
P.J. Vinken et G.W. BRUYN, editors (North. Holland Publishing C., Amsterdam). 7, Chapître 4, IO4-II5 (I970).

ooooo